

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel
edoc.unibas.ch



Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Aus der Klinik für Wiederherstellende Chirurgie
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Kantonsspital Basel - Universitätskliniken

Vorsteher: Prof. Dr. Dr. J. Prein

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. Dr. K. Honigmann

Epidemiologie von Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

Andreas Albert Müller, Basel/BS, Oftringen/AG

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf
Antrag von Prof. Dr. Dr. J. Prein

Korreferent: Prof. Dr. Dr. N. Hardt

Tag der Promotion: 25. Januar 2001



Zeichnung von Johann Felix Corrodi aus dem Zürcher Spital 1749
(Quelle: Medizinhistorisches Institut der Universität Zürich)

Inhaltsverzeichnis

1 Fragestellung	5
1.1 Umfeld und Situation in Basel	5
1.2 Fragestellung	6
1.3 Probleme	6
1.4 Bisherige Erkenntnisse	7
1.4.1 Ursachen und Genetik von Missbildungen	7
1.4.2 Epidemiologie von Missbildungen	9
1.4.3 Frequenz von Lippen- und Gaumenspalten	10
1.4.4 Rassische Unterschiede der Spalthäufigkeit	11
1.4.5 Häufigkeit der einzelnen Spalttypen	12
1.4.6 Familiarität und Genetik der Lippen- und Gaumenspalten	13
1.4.7 Vererbung der Lippen- und Gaumenspalten	14
1.4.8 Wirkung äusserer Faktoren	16
2 Ziel	19
2.1 Ziel und Vorgehensweise	19
2.2 Aufbau der Arbeit	20
2.2.1 Deskriptive Querschnittsstudie	20
2.2.2 Arbeitshypothese und Gewichtung der Thematik	21
3 Untersuchungskollektiv und Methode	23
3.1 Behandlungskonzept in Basel	23
3.2 Anlage der Studie und angewandte Untersuchungsmethode	23
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.3.1 Geographische Aufteilung des Kollektivs	25
3.3.2 Zeitpunkt der Erhebung	25
3.3.3 Verlässlichkeit der Unterlagen und Abklärungen	25
3.3.4 Ausschluss leichter Missbildungen	26
3.3.5 Ausschluss zusammengehöriger Missbildungen	26
3.3.6 Definition und Klassifikation der Mehrfachmissbildungen	26
3.3.7 Methodik der Datenverarbeitung und Vergleichskollektiv	27
3.3.8 Einteilung in Organsystemgruppen	28
4 Wissenschaftliche Grundlagen	29
4.1 Grundlagen der Gesichtsentwicklung	29
4.1.1 Historisches zu Entwicklungsfehlern	29
4.1.2 Vulnerabilität der Entwicklungsstadien	30
4.1.3 Ablauf der Gesichtsentwicklung	31
4.1.4 Spalten des sekundären embryonalen Gaumens	34
4.1.5 Spalten des primären embryonalen Gaumens	35
4.1.6 Lippen- und Gaumenspalten bei Mehrfachmissbildungen	37
4.2 Begriffliche Grundlagen	37
4.2.1 Nomenklatur der Lippen- und Gaumenspalten	37
4.2.2 Erscheinungsformen der Lippen- und Gaumenspalten	40
4.2.3 Einteilung und Nomenklatur von Entwicklungsfehlern	42
4.2.4 Einteilung und Nomenklatur von Mehrfachmissbildungen	45
4.3 Theorien zur Genese von Mehrfachmissbildungen	46
4.3.1 Eigenschaft der Assoziationen	46

4.3.2	<i>Assoziationen und das primäre Entwicklungsfeld</i>	48
4.3.3	<i>Klinische Eigenschaften der Assoziationen</i>	49
4.3.4	<i>Assoziationen und organisierende Gene</i>	50
4.4	<i>Grundlagen der pränatalen Entwicklung</i>	51
4.4.1	<i>Präformation versus Epigenese</i>	51
4.4.2	<i>Einteilung der Pränatalperiode</i>	51
4.4.3	<i>Eigenschaften pränataler Abschnitte</i>	52
4.4.4	<i>Einfluss der Gene auf die Entwicklung</i>	53
4.4.5	<i>Grundvorgänge der Entwicklung</i>	55
4.5	<i>Grundlagen der Fehlentwicklungen</i>	58
4.5.1	<i>Teratogenetische Determinationsperioden</i>	58
4.5.2	<i>Formen von Entwicklungsfehlern</i>	60
4.5.3	<i>Epidemiologie der Entwicklungsfehler</i>	61
5	Ergebnisse	63
5.1	<i>Epidemiologie der Lippen- und Gaumenspalten</i>	63
5.1.1	<i>Geographische Aufteilung des Kollektivs</i>	63
5.1.2	<i>Spalthäufigkeit nach geographischer Region</i>	64
5.1.3	<i>Häufigkeit der einzelnen Spalttypen</i>	66
5.1.4	<i>Geschlechtsverteilung der einzelnen Spalttypen</i>	66
5.1.5	<i>Seitenverteilung der Lippen- und Lippen-Gaumenspalten</i>	67
5.2	<i>Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten</i>	68
5.2.1	<i>Häufigkeit von Begleitmissbildungen nach Spalttyp und Kollektiv</i>	68
5.2.2	<i>Häufigkeiten von Begleitmissbildungen nach Spalttyp und Geschlecht</i>	69
5.2.3	<i>Begleitmissbildungen und Spalttypen nach Genese der Spalten</i>	70
5.2.4	<i>Art der Begleitmissbildungen</i>	71
5.2.5	<i>Anzahl betroffener Organsysteme</i>	72
5.2.6	<i>Vergleich mit der Missbildungshäufigkeit der Gesamtbevölkerung</i>	72
6	Diskussion	75
6.1	<i>Lippen- und Gaumenspalten</i>	75
6.1.1	<i>Geographische Aufteilung des Kollektivs</i>	75
6.1.2	<i>Bevölkerungsstatistik und Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten</i>	75
6.1.3	<i>Häufigkeitsverteilung nach Spalttypen und Kollektiven</i>	78
6.1.4	<i>Geschlechtsverteilung der einzelnen Spalttypen</i>	79
6.1.5	<i>Seitenverteilung der Lippen- und Lippen-Gaumenspalten</i>	80
6.2	<i>Methodische Probleme bei Missbildungsstatistiken</i>	81
6.2.1	<i>Unterschiedliche Informationsquellen</i>	82
6.2.2	<i>Erhebungszeitpunkt</i>	82
6.2.3	<i>Leichte und schwere Missbildungen</i>	83
6.2.4	<i>Prä- und Postnatale Sterblichkeit</i>	84
6.2.5	<i>Funktionelle Defekte</i>	84
6.3	<i>Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten</i>	85
6.3.1	<i>Häufigkeiten von Begleitmissbildungen in der Literatur</i>	85
6.3.2	<i>Häufigkeit der Begleitmissbildungen am Basler Spaltzentrum</i>	85
6.3.3	<i>Häufigkeit der Begleitmissbildungen nach Geschlecht</i>	86
6.3.4	<i>Häufigkeit der Begleitmissbildungen nach Spalttyp</i>	87
6.3.5	<i>Genese der isolierten Spalten und der Spalten mit Begleitmissbildungen</i>	89
6.3.6	<i>Art der Begleitmissbildungen</i>	89
6.3.7	<i>Anzahl betroffener Organsysteme</i>	90
6.3.8	<i>Auswahl des Vergleichskollektivs</i>	91

6.3.9 Vergleich mit der Missbildungshäufigkeit der Gesamtbevölkerung	92
6.4 Modelle und Theorien zu Missbildungskombinationen	93
6.4.1 Bisherige Untersuchungen	93
6.4.2 Auswirkung der intrauterinen Abortrate auf Missbildungshäufigkeiten	95
6.4.3 Einfluss der Gene	97
6.5 Missbildungskorrelationen	98
6.5.1 Korrelationsstatistik zu den betroffenen Organsystemen	98
6.5.2 Gesichtsschädel, Extremitäten, Skelett, Zentralnervensystem	101
6.5.3 Herz-Kreislaufsystem	102
6.5.4 Uropoietisches System	103
6.5.5 Genitalsystem	104
6.5.6 Magen-Darm-System, Organe des Abdomens, Respiratorisches System	104
6.5.7 Einflussfaktoren auf Missbildungskombinationen bei Spaltpatienten	104
6.6 Schlussfolgerung	105
7 Zusammenfassung	107
8 Literaturverzeichnis	109
8.1 Literaturhinweise	115
A Anhang	121
A.1 Leichte Defekte	121
A.2 Verwandte Defekte	124
A.3 Embryologische Entwicklungsstadien	125
A.4 Embryologischer Entwicklungsablauf	126
A.5 Entwicklungsablauf der Lippen- und Gaumenspalten	137
A.6 Einzelbefunde nach Organsystemen	138
A.7 Häufigkeit von Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten	140
A.8 Teratogene Substanzen	141
A.8.1 Medikamente	141
A.8.2 Chemikalien	142
A.8.3 Infekte	142
A.8.4 hochdosierte ionisierende Strahlung	143

1

Fragestellung

1.1 Umfeld und Situation in Basel

Eine Lippen- und Gaumenspalte bringt vielfältige Probleme mit sich. Die Behandlung der daraus entstehenden Störungen verteilt sich auf verschiedene Fachdisziplinen [Honigmann 1998]. Die Betreuung der Patienten aus der Nordwestschweiz und dem angrenzenden südbadischen Raum erfolgt durch das Zentrum für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten am Universitätsspital Basel. Die Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten in einer interdisziplinären Sprechstunde hat sich als sinnvollste Organisationsform bewährt. Nachdem in Einzeluntersuchungen die Befunde im jeweiligen Fachgebiet erhoben worden sind, werden in einer gemeinsamen Besprechung aller Fachvertreter die Befunde ausgewertet und allenfalls erforderliche Behandlungsmassnahmen festgelegt. Ausgehend von gewissen Grundsätzen der Behandlung, werden einzelne Massnahmen auf die individuelle Situation des Patienten und der Familie abgestimmt. Der Besuch der Sprechstunde ist in den ersten drei Lebensjahren halbjährlich vorgesehen und danach jährlich bis zum Abschluss des Wachstums.

Das Angebot einer umfassenden interdisziplinären Betreuung am selben Ort, ist nicht nur für den Patienten bequemer sondern auch ökonomisch sinnvoll, weil sich die Behandlungskosten gegenüber Einzelkonsultationen verringern. Dies ist ein entscheidender Grund, weshalb im Einverständnis mit den deutschen Krankenkassen das Basler Zentrum für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten über die deutsch-schweizerische Landesgrenze hinaus seine Zentrumsfunktion wahrnehmen kann. Die grössere Patientenzahl trägt zum Erfahrungsschatz des Behandlungszentrums bei, was wiederum dem Patienten zugute kommt. Eine Übereinkunft für Patienten aus dem elsässischen Grenzgebiet konnte bisher nicht getroffen werden.

Im Sinne einer gesamtheitlichen Betrachtungsweise der Lippen- und Gaumenspalten muss beachtet werden, dass diese in Kombination mit weiteren Missbildungen auftreten können. Gemessen an der Wertigkeit der einzelnen Missbildungen, kommt den Lippen- und Gaumenspalte in solchen Fällen oft eine sekundäre klinische Bedeutung zu [Honigmann 1998].

Bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten scheint eine gezielte Aufmerksamkeit bezüglich weiteren Missbildungen aus verschiedenen Gründen angebracht. Einerseits könnten weitere Missbildungen ein erhöhtes Operationsrisiko verursachen, weshalb Milerad [1997] eine präoperative Echokardiographie vorschlägt, falls eine Lippenspalte in den ersten Lebenstagen verschlossen wird. Andererseits könnten durch Zusammenhänge mit weiteren Missbildungen Einblicke in die Ätiologien und pathogenetischen Vorgänge der Spaltmissbildungen gewonnen

werden. Lilius [1992] unterstreicht in diesem Zusammenhang die Bedeutung einer gezielten Unterscheidung zwischen isoliert vorkommenden Spalten und solchen, die Teil einer Missbildungskombination sind.

Erste Überlegungen zu gemeinsam auftretenden Missbildungen reichen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Damals lagen noch keine statistischen Unterlagen und Methoden vor um Zusammenhänge zu verdeutlichen [Declich 1994]. Geoffroy Saint Hilaire (1836) stellte die Zufallskombination mehrerer Missbildungen als "simple rencontre" einer Kombination gegenüber, die er "intimement associé" bezeichnete [Günther 1948]. Eine eingehende Betrachtung verschiedener Formen gemeinsamer Missbildungen, vorwiegend des Hirn-, Schädel und Gliedmassenbereichs, erschien 1934 durch Gruber [Gruber 1934]. Er erachtete es als "wahrscheinlich, dass gewisse Umstände vererbter Bereitschaft am Zustandekommen solcher typischer Missbildungen schuld sind".

1.2 Fragestellung

Welcher Anteil der Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten zeigt weitere Missbildungen und welcher Art sind diese? Diese Frage bildet die Ausgangslage für die Untersuchung am Spaltzentrum des Universitätsspitals Basel.

Im Anschluss daran ergeben sich weitere Fragen. Ist das Vorkommen gewisser Missbildungen unter den Spaltpatienten häufiger oder seltener als in der Gesamtbevölkerung? Inwieweit veranlassen die Resultate zu einer gezielten Suche nach Begleitmissbildungen? Sind die Resultate durch die Genese der Lippen- und Gaumenspalten und anderer Entwicklungsfehler erklärbar? Können umgekehrt die Resultate Hinweise zur Genese von Lippen- und Gaumenspalten und Begleitmissbildungen liefern?

Solche weiterführende Fragen müssen vage und allgemein formuliert werden, falls man sich nicht auf die Prüfung einer speziellen Hypothese oder eines ausgewählten Sachverhaltes einengen will. Auf eine solche Fokussierung wird verzichtet. Es werden verschiedene Einflussfaktoren und Zusammenhänge aufgezeigt. Die Erhebung von Begleitmissbildungen bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten steht im Zentrum des Interesses.

1.3 Probleme

Es soll die Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten eruiert werden und es sollen bei den Patienten Begleitmissbildungen erfasst werden. Die Ergebnisse beider Erhebungen hängen wesentlich von der Methodik ab. Es bestehen Unterschiede zwischen Obduktionsstudien und klinischen Studien [Sotelo-Avila 1967]. Aufgrund unterschiedlicher Bedeutung und Aufgaben einzelner Behandlungszentren kann eine gerichtete Auslese des Patientengutes vorliegen. Es besteht eine mögliche Auslese innerhalb der diversen Missbildungs-, Geburts-, Todes- und Patientenregistern, sodass sich die daraus gewonnenen Daten unterscheiden [Leyhausen 1963]. Die Abgrenzung morphologischer Variationen von Missbildungen ist nicht immer eindeutig. Die Übergänge sind fließend, namentlich bei schwacher Merkmalsausprägung [Eckes 1977]. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen darüber, welche Entwicklungsfehler als Missbildungen zu werten sind.

Die Häufigkeitsangaben von Begleitmissbildungen schwanken in der Literatur erheblich [Andrä 1996]. In Kinderkliniken werden im allgemeinen durch umfangreiche diagnostische Massnahmen, wegen der langen Beobachtungszeit und der in Todesfällen angestrebten Obduktion mehr Begleitmissbildungen aufgedeckt. Operative Kliniken stellen eher einen geringeren Anteil an Begleitmissbildungen fest. Einige Autoren beziehen alle Totgeburten in ihre Statisti-

ken mit ein, während andere nur Lebendgeborene berücksichtigen. Häufigkeitsangaben der Literatur sind schwer vergleichbar und kaum auf das Kollektiv am Basler Behandlungszentrum übertragbar. Eine eigene Erhebung und Auswertung des Patientengutes am Zentrum für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten erscheint sinnvoll.

1.4 Bisherige Erkenntnisse

1.4.1 Ursachen und Genetik von Missbildungen

„Weder kennen wir für diskordant auftretende Missbildungen bei eineiigen Zwillingen noch überhaupt für die überwiegende Mehrzahl aller Missbildungen beim Menschen in einem irgendwie präzisen Sinn die Ursache, ja wir können sogar weitgehend ausschliessen, dass die bekannten Ursachen einzelner Missbildungen für die Mehrzahl in Betracht kommen“ [Eckes 1977]. Diese Aussage ist heute noch gültig, wie aus einer aktuellen Darstellung (Abbildung 1.1) hervorgeht. Für die Mehrheit aller Missbildungen ist heute nach wie vor die Ursache unbekannt. Die Ursachen kongenitaler Missbildungen werden grob unterteilt in genetische und äussere Ursachen.

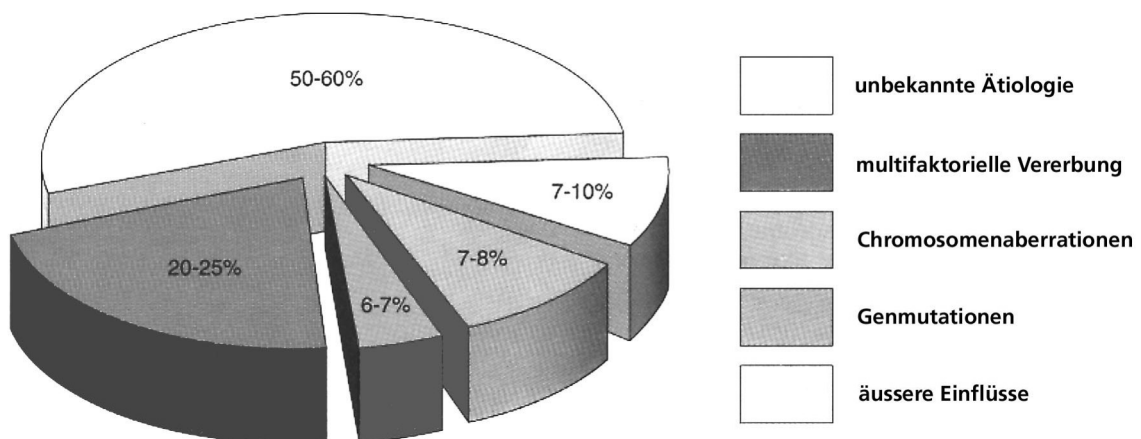


Abbildung 1.1: Häufigkeitsverteilung der Ursachen angeborener Missbildungen beim Menschen. Für die Mehrheit der Missbildungen ist die Ursache unbekannt. 20 bis 25% der Missbildungen entstehen durch das Zusammenwirken von genetischen und äusseren Einflüssen (multifaktorielle Vererbung) [Moore 1998].

Für 50 bis 60% der Missbildungen ist die Ursache gänzlich unbekannt. Die Entstehung von 20 bis 25% aller Missbildungen und damit einer Mehrheit der häufigsten Missbildungen wird durch das Zusammenwirken von mehreren Genen und äusseren Einflüssen als sogenannte multifaktorielle Vererbung erklärt. Die Anfälligkeit zur Merkmalsausprägung zeigt Normalverteilung in der Gesamtbevölkerung. Bei einer Person kommt es zur Merkmalsausprägung, falls Grösse und Zusammenwirkung äusserer und genetischer Faktoren zur Überschreitung des Schwellenwertes führt. Der Schwellenwert trennt aufgrund der Statistik die Gesamtbevölkerung in eine Gruppe mit Merkmalsausprägung und eine Gruppe ohne Merkmalsausprägung. Je nach Missbildungsart werden für beide Geschlechter unterschiedliche Schwellenwerte vermutet.

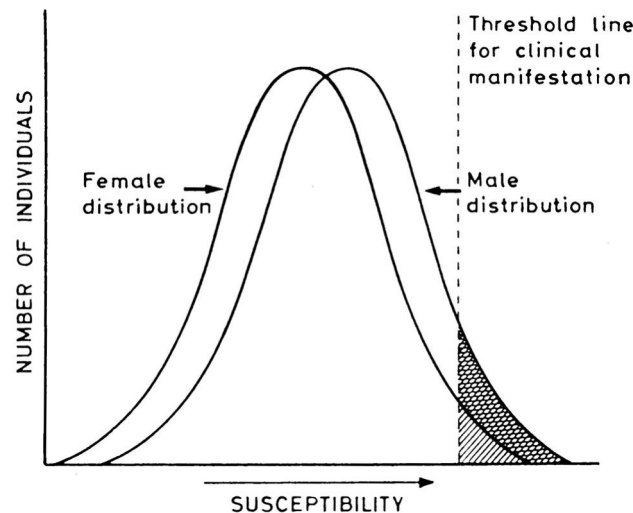


Abbildung 1.2: Multifaktorielles Schwellenwertmodell. Die Anfälligkeit zur Merkmalsausprägung zeigt Normalverteilung in der Gesamtbevölkerung. Der Schwellenwert trennt die Bevölkerung in eine von der Merkmalsausprägung betroffene und eine nicht betroffene Gruppe. Die Normalverteilung respektive der Schwellenwert kann für das männliche und weibliche Geschlecht unterschiedlich sein [DerKaloustian 1979 in Tewfik 1997].

Übersetzung der Begriffe: Anzahl Personen; Anfälligkeit; weibliche Verteilung der Anfälligkeit; männliche Verteilung der Anfälligkeit; Schwellenwert der Merkmalsausprägung

Der jeweilige Anteil von Erbllichkeit und Umwelteinflüssen, der zur Überschreitung des Schwellenwertes und damit zur Merkmalsausbildung führt, schwankt interindividuell. Die rein exogen und rein genetisch bedingten Merkmalsausprägungen bilden beide Extremformen der multifaktoriellen Vererbung.

Für den Einzelfall ist es unmöglich, zwischen monogener und multifaktorieller Vererbung zu unterscheiden. Unterschiede zwischen den beiden Vererbungsmodi zeigen sich aber in Populationsstatistiken, welche die Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Merkmals in Familien untersuchen [Carter 1976]. Die Hypothese der multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwerteffekt ist noch bis heute die beste Erklärung für die Entstehung einer Mehrheit der Missbildungen. Das polygene Modell der multifaktoriellen Vererbung bedeutet nur die Prädisposition für den jeweiligen solitären Defekt, der durch Umweltfaktoren realisiert wird. Der Begriff Umwelt ist sehr umfassend, im Sinne Goerttlers zu verstehen, der alles ausserhalb der Chromosomen gelegene als Umwelt zusammenfasst [Goerttler 1978 in Andrä 1996].

Multifaktoriell bedingte Merkmale treten oft als einzelne, schwere Missbildungen auf (z.B. Lippen- und Gaumenspalte, Neuralrohrdefekt, Pylorusstenose). Einige der multifaktoriell bedingten Missbildungen können auch als Bestandteil von Missbildungssyndromen auftreten. Dem Missbildungssyndrom liegt aber definitionsgemäss eine bekannte einzelne Ursache zugrunde, wie beispielsweise eine Genmutation, eine Chromosomenaberration oder ein Umwelteinfluss. Missbildungen desselben Phänotyps können demnach von unterschiedlicher Genese sein.

Die Verursachung sehr ähnlicher Merkmale oder Krankheitsbilder durch verschiedene, nicht alle Gene wird Heterogenie genannt [Müller 1989]. Unter den einzelnen Merkmalen, die im

Rahmen multipler Missbildungen vorkommen, zeigen auffällig viele Heterogenie. Ein Merkmal, das für ein bestimmtes Missbildungssyndrom und deren genetische Ursache typisch ist, kann demnach ebenso im Rahmen eines anderen Missbildungssyndroms auftreten. Dies ist eine typische Eigenschaft von Merkmalen die im Rahmen von Missbildungssyndromen und Mehrfachmissbildungen beobachtet werden [El Shafie 1981].

Genetisch bedingte, solitäre Entwicklungsfehler sind gewöhnlich auf pleiotrope Wirkung mutanter Gene zurückzuführen. Pleiotropie, auch Polyphänie genannt, ist die gleichzeitige Beeinflussung und Ausprägung mehrerer Merkmale durch ein Gen. Ein einzelner Gendefekt kann dadurch zur Ausprägung mehrerer Missbildungen führen und für ihr gemeinsames Auftreten charakteristisch sein.

Die Konkordanz vieler angeborener Missbildungen ist bei eineiigen Zwillingen wesentlich grösser als bei zweieiigen und damit ein Beweis für Vererbung. Viele Untersuchungen haben aber gezeigt, dass die Übereinstimmung solitärer kongenitaler Missbildungen bei eineiigen Zwillingen weit unter 100% liegt [Andrä 1996]. Die Ursache der Missbildungen ist demnach nicht allein in Erbfaktoren zu sehen, sondern auch in einem Zusammenwirken mit Umweltfaktoren.

1.4.2 Epidemiologie von Missbildungen

Einzelne leichte Defekte werden in etwa 14% aller Neugeborenen beobachtet [Jones 1997 in Moore 1998]. Die morphologische Fehlentwicklung der Ohrmuschel ist beispielsweise ohne schwere klinische Auswirkung, kann aber auch klinisch einen Hinweis auf weitere, schwerere Missbildungen sein. Falls nur eine Nabelarterie vorhanden ist, muss man bezüglich kardiovaskulären und renalen Missbildungen wachsam sein. 90% der Kinder mit 3 oder mehr leichten Missbildungen haben gleichzeitig auch mindestens eine schwere Missbildung [Jones 1997 in Moore 1998].

Etwa 3% aller Neugeborenen sind von klinisch schweren Missbildungen betroffen, 0,7% zeigen sogar Mehrfachmissbildungen. Die meisten dieser Kinder sterben während der Kindheit.

Nach Angaben in der Literatur sind mehr als 20% der Sterbefälle in den ersten Jahren der Kindheit auf kongenitale Missbildungen zurückzuführen. In der Schweiz werden für 35% aller Säuglinge, die innerhalb des ersten Lebensjahres sterben, Missbildungen als Todesursache angegeben [Bundesamt für Statistik 1998].

Von 77503 Obduktionen [Höpker 1984] sind bei 4,8% schwere Missbildungen festzustellen. Die Altersverteilung der obduzierten Personen mit Missbildungen zeigt, dass etwa die Hälfte bis zu einem Lebensalter von unter einem Jahr verstirbt und obduziert wird. Es werden innerhalb des ersten Lebensmonates beinahe gleich viele Kinder mit Missbildungen obduziert wie im Zeitraum der nachfolgenden 11 Monate. Bei knapp einem Drittel der obduzierten Säuglinge werden Missbildungen als Grundkrankheit diagnostiziert, wovon etwa die Hälfte Herzmissbildungen darstellen. Die Ergebnisse dieser postmortalen Untersuchung decken sich weitgehend mit den klinisch und populationsstatistisch erhobenen Daten.

In frühen Embryonalstadien sind Missbildungen mit Inzidenzen von 10 bis 15% viel häufiger als unter Lebendgeborenen. Die meisten dieser Embryonen gehen bis zur 6. Woche als Spontanaborte verloren. Bei 50 bis 60% der Spontanaborte werden Chromosomenaberrationen gefunden [Shiota 1987, Shepard 1989; in Moore 1998]. Bei Lebendgeborenen spielen somit Chromosomenaberrationen zahlenmässig für das Ausmass der Missbildungsrate eine nur untergeordnete Rolle.

Höpker [1984] kommt zum Schluss: "2/3 aller Missbildungen sind ätiologisch bzw. pathogenetisch nicht geklärt, ein noch grösserer Prozentsatz wird erst autoptisch verifiziert. Unser gegenwärtiges Wissensstand über die Häufigkeit und Interaktionen von Missbildungen ist unzureichend".

1.4.3 Frequenz von Lippen- und Gaumenspalten

Die Frequenz von Lippen- und Gaumenspalten hat seit den ersten Erhebungen ständig zugenommen [Tolarova 1998]. Betrachtet man die statistischen Angaben der letzten 100 Jahre, so wird deutlich, dass der Anteil dieser Entwicklungsfehler in dem genannten Zeitraum sich nahezu verdreifacht hat. Gegenwärtig scheint eine Spaltfrequenz von 1:500 für Mitteleuropa und die skandinavischen Länder real zu sein.

Tabelle 1.1: Häufigkeitsverteilung von Lippen- und Gaumenspalten einiger Studien in den letzten 100 Jahren in kaukasischen Populationen [Andrä 1996, Tolarova 1998]

Autoren	Ort	Spaltfrequenz absolut	Spaltfrequenz relativ
Frobelius 1867	Russland	118/180000	1/1525
Richbieth 1908	England	39/67945	1/1742
Davis 1924	USA	24/28085	1/915
Peron 1929	Paris		1/943
Günther-Rosenthal 1931	Deutschland	102/102834	1/1000
Sanders 1933	Holland	15/15270	1/954
Rubaskina 1939	UDSSR		1/1000
Edgerb 1939	Schweden	28/27000	1/964
Fogh-Andersen 1939	Dänemark	193/128306	1/665
Fogh-Andersen 1962	Dänemark		1/523
Neumann et al. 1963	Köln-Düsseldorf	125/72346	1/579
Rosenthal 1963	Berlin		1/435
Berndorfer 1963	Ungarn		1/454
Fara 1970	CSSR		1/510
Rintala et al. 1982	Finnland		1/462
Neumann 1985 (1974-1983)	Rostock	79/50650	1/641
Tolarova 1990 (1964-86)	Tschechien		1/552

Es gibt mehrere Ursachen für den Häufigkeitsanstieg von Lippen- und Gaumenspalten. Die Senkung der Säuglingssterblichkeit ist zu erwähnen, insbesondere unter Kindern mit Spalten war diese hoch. Um die Jahrhundertwende sollen etwa nur 30-50% aller Kinder mit angeborenen Spalten das zweite Lebensjahr erreicht haben. Durch eine verbesserte Diagnostik werden heute weit mehr Mikroformen, wie submuköse Gaumenspalten und partielle Segelspalten erfasst, als in zurückliegenden Jahrzehnten. Eine reale Steigerung aus genetischen und peristatischen Gründen ist aber als wichtigste Ursache zu nennen [Derijke 1996]. Personen mit Lip-

pen- und Gaumenspalten sind heute keine Aussenseiter der Gesellschaft mehr. Die Bereitschaft zur Familiengründung geht mit einer möglichen Weitergabe der genetischen Grundlage einher, die damit als "the great aetiologic importance of heredity" verstärkt zum Tragen kommt. "Der Weg vom Solitärfall zur Merkmalswiederholung gleicht einer Einbahnstrasse, aus der es kein Zurück mehr gibt" [Fogh-Andersen in Andrä 1996]. Das 20. Jahrhundert mit der Industrialisierung und Chemisierung hat das Spektrum an potentiell teratogenen Noxen erheblich erweitert. Der Zivilisationsstand der Bevölkerung in Industrienationen hat einen solchen Grad erreicht, dass bestimmte Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus), die ein teratogenes Risiko darstellen können, vermehrt auftreten.

1.4.4 Rassische Unterschiede der Spalthäufigkeit

Lippen- und Gaumenspalten treten nicht gleichmässig häufig in allen Kontinenten auf. Rassische Unterschiede, für die eine Erklärung schwerfällt, sind bekannt und mehrfach beschrieben worden [Clearinghouse 1991, Tolarova 1998].

Tabelle 1.2: Rassische Unterschiede in der Spalthäufigkeit [Emanuel 1973, Andrä 1996]

Autoren	Land	Spaltfrequenz
Haym (1950)	Deutschland	1/935
Fogh-Andersen (1962)	Dänemark	1/523
Chung and Myrianthopoulos (1968)	USA (Europide)	1/620
Neumann et al. (1978)	Deutschland	1/515
Azez and Koyoumeljsky-Kaye (1967)	Israel	1/1852
Chung and Myrianthopoulos (1968)	USA (Farbige)	1/2439
Emanuel (1973)	USA (Farbige)	1/793
Neel (1958)	Japan	1/373
Emanuel (1973)	USA (Japaner)	1/507
Emanuel (1973)	USA (Chinesen)	1/248
Bardanoue (1969)	Montana (nordamerikanische Indianer)	1/282
Trestven (1963)	Montana (nordamerikanische Indianer)	1/508
Emanuel (1973)	USA (Indianer)	1/294

Die negride Grossrasse weist im allgemeinen eine relativ niedrige Spaltfrequenz auf [Das 1995, Tolarova 1998]. Unter Afroamerikanern sind Lippen- und Gaumenspalten 2 bis 5 mal seltener als in der weissen amerikanischen Bevölkerung europäischer Herkunft. Bei Juden ist die Spaltfrequenz 2 bis 3mal niedriger als bei Europiden, wie die Ergebnisse von Azez und Koyoumeljsky-Kaye (1967) aus Israel zeigen [Andrä 1996]. Bei Japanern werden Spalten doppelt so häufig beobachtet wie bei der weissen Rasse [Neel 1958 in Tolarova 1998]. Auch bei Chinesen

scheinen Lippen- und Gaumenspalten gehäuft vorzukommen [Emanuel 1973]. Unter nordamerikanischen Indianern fand Trestven (1963) eine relativ hohe Spaltfrequenz, die von Emanuel (1973) mit 1:294 ermittelt wurde [Tolarova 1998]. Hinsichtlich der Spalthäufigkeit scheinen die Europiden zwischen der mongoliden und negriden Grossrasse zu liegen [Leck 1984 in Derijcke 1996].

Interessant ist das relativ häufige Vorkommen von Lippen- und Gaumenspalten bei den ostasiatischen Völkern und bei Indianern. Die indianische Nebenrasse hat sich von der mongoliden Grossrasse vor mehr als 40000 Jahren abgespalten und ist in mehreren Wellen aus dem asiatischen Raum über die Beringstrasse in das nachmalige Amerika eingewandert. Die vergleichbare Merkmalshäufung kann dafür sprechen, dass die genetische Grundlage für die Lippen- und Gaumenspalten schon sehr früh angelegt war und es sich demzufolge um ein sehr altes Merkmal handelt [Andrä 1996].

1.4.5 Häufigkeit der einzelnen Spalttypen

Die Häufigkeit der einzelnen Spaltformen ist unterschiedlich. Kombinierte Spalten des primären und sekundären embryonalen Gaumens (Lippen-, Kiefer-, Gaumen-, Segelspalte), stellen beinahe die Hälfte aller Spaltbildungen dar. Die restlichen Spaltbildungen treten etwa zu gleichen Teilen als isolierte Spalten des primären (Lippen-, Kieferspalte) oder des sekundären (Gaumen-, Segelspalte) embryonalen Gaumens auf [Andrä 1996, Tolarova 1998].

Tabelle 1.3: Relation der einzelnen Spaltformen in Prozent [Andrä 1996, Tolarova 1998]

Autoren	primärer Gaumen	primärer und sekundärer Gaumen	sekundärer Gaumen	Grösse des Kollektivs absolut
Fogh-Andersen 1960	22.08	57.4	20.32	625
Gabka 1964	18.6	50.6	30.3	3137
Oldfield und Tate 1964	22.9	42.5	34.6	1166
Conway et al. 1964	25	41	34	850
Schweckendiek 1970	18.7	45.3	35.2	1400
Koberg 1971	26	62.5	21	
Pfeifer 1981	28.21	48.84	22.95	819
Stech 1984	26.6	48	25.4	346
Neumann 1986	29.51	39.32	31.16	1457
Neumann 1994	26.2	35.1	38.7	1615
Tolarova 1990	24.9	42	33.1	
Tolarova 1997	26.9	44.4	28.7	4433

Aus genetischer Sicht hat sich die Aufschlüsselung der Spaltformen in einen Typ 1 und Typ 2 nach dem Vorschlag von Fogh-Andersen (1942a) als sinnvoll erwiesen, da beide als genetisch weitgehend unabhängige Fehlentwicklungen zu verstehen sind. Der Typ 1 umfasst Spalten des primären embryonalen Gaumens, die isoliert oder in Kombination mit einer Spalte des sekundären embryonalen Gaumens vorkommen. Als Typ 2 nach Fogh-Andersen werden die isolierten Spalten des sekundären embryonalen Gaumens bezeichnet.

Nach einer solchen Aufschlüsselung der Spalttypen treten deutliche Häufigkeitsunterschiede zutage. Beim männlichen Geschlecht findet man den Typ 1 fast doppelt so häufig (etwa 1,8:1) vertreten wie beim weiblichen Geschlecht. Beim weiblichen Geschlecht tritt hingegen der Spalttyp 2 häufiger auf als beim männlichen Geschlecht (etwa 1,4:1) [Leck 1976, Derijcke 1996].

Literaturangaben zufolge treten einseitige Lippen- und Gaumenspalten zwei- bis dreimal häufiger auf als bilaterale (etwa 3,2:1). Die Spalten des primären embryonalen Gaumens zeigen eine stärkere Tendenz zur einseitigen Manifestation (etwa 7,2:1) als kombinierte Spalten des primären und sekundären embryonalen Gaumens (etwa 2,2:1) [Abyholm 1978].

Die linke Seite ist etwa doppelt so häufig betroffen wie die rechte Seite. Dieses Verhältnis ist bei allen Spaltformen annähernd gleich. Eine plausible Erklärung für diese Linksbetonung gibt es bis heute nicht. Segin und Stark (1961) sind der Ansicht, dass die häufigere Linksseitigkeit mit der Rechtsdrehung des Kopfes während der Schwangerschaft in Zusammenhang stehen könnte [Andrä 1996]. Die Gefäße der rechten fetalen Gesichtshälfte erhalten ihren Zufluss näher herzwärts aus dem Aortenbogen und in einer direkteren Blutstromlinie als auf der linken Seite. Die Linksbetonung könnte demnach mit Unterschieden in der Blutversorgung im Zusammenhang stehen [Johnston 1980 in Cornel 1992].

Die typischen Lippen- und Gaumenspalten bilden die Mehrheit aller Gesichtsspalten. Gelegentlich beobachtet man auch atypische Lokalisationen. Entsprechend ihrem seltenen Vorkommen werden sie "seltene Gesichtsspalten" genannt [Tessier 1976]. Nach einer älteren Einteilung, die nach klinischen Gesichtspunkten erstellt wurde und weite Verbreitung fand, werden folgende Formen unterschieden: mediane Lippenspalten; quere Mundspalten; schräge Gesichtsspalten; Nasenspalten; Spalten der Unterlippe, des Unterkiefers und der Zunge. Wegen der Seltenheit dieser Spaltformen sind Angaben zu ihrer Häufigkeit rar und unterliegen erheblichen Schwankungen. Man vermutet das Vorkommen von 4 bis 5 seltenen Gesichtsspalten auf eine Million Geburten. Andere Autoren stellen die seltenen Gesichtsspalten in Relation zu den typischen Lippen- und Gaumenspalten und erhalten so Relationen von 1:41 bis 1:108 [Andrä 1996]. Die seltenen Gesichtsspalten treten im Unterschied zu den typischen Lippen- und Gaumenspalten verhältnismässig häufiger als fakultative oder obligate Symptome bei Syndromen und unklaren Phänotypen auf [Moore 1998].

1.4.6 Familiarität und Genetik der Lippen- und Gaumenspalten

Das gehäufte Auftreten von Lippen- und Gaumenspalten in einigen Familien deutet auf eine genetische Grundlage hin. In den betroffenen Familien tritt überwiegend der gleiche Spalttyp auf. Die häufige Wiederholung des gleichen Spalttyps in einer Familie, wenn auch mit variabler Schwere, bildet die Regel. Fogh-Andersen [1942a in André 1996] kam aufgrund der Ergebnisse seiner umfangreichen statistisch-genealogischen Studie an 703 dänischen Spaltpatienten zur Erkenntnis, dass die Vererbung als wichtigster ätiologischer Faktor in der kausalen Genese der Lippen- und Gaumenspalten anzusehen ist. Eine Analyse der Stammbäume machte deutlich, dass Lippenspalten und Lippen-Kieferspalten mit oder ohne Gaumenspalten sich durch ihr ähnlicheres Erbverhalten von der Gruppe isolierter Gaumenspalten abgrenzen.

Es entstand deshalb die Unterscheidung eines Typ 1 nach Fogh-Andersen (Lippenspalten, Lippen-Kieferspalten mit oder ohne Gaumenspalten) und in einen Typ 2 nach Fogh-Andersen (Gaumenspalten). Nach der Auffassung von Fogh-Andersen handelt es sich in genetischer Hinsicht dabei um zwei voneinander unabhängige Entwicklungsfehler. Diese Differenzierung in genetisch getrennte Entitäten ist in den Folgejahren weitgehend anerkannt worden und bildet seither "the starting-point of any review of oral cleft epidemiology" [Leck 1976].

Gaumenspalten sind im Vergleich zu Lippenspalten und Lippen-Gaumenspalten insgesamt seltener, als Symptom bei Missbildungssyndromen und unklaren Phänotypen dagegen ungleich häufiger. Dies stützt die Annahme einer unterschiedlichen Ätiologie und Entstehungsmechanismen für beide Spalttypen ebenfalls. Hinsichtlich der Familiarität und des Wiederholungsrisikos [Menegotto 1991] ergeben sich ebenfalls Unterschiede, die die Annahme einer weitgehend genetischen Unabhängigkeit der beiden Spalttypen stützten.

Unwidersprochen blieb diese Hypothese nicht. Es sind verschiedene Einzelfälle bekannt, die mit einem genetisch getrennten System kaum zu erklären sind, wie eine Zusammenstellung von Andrä [1996] zeigt. Gegen strikte genetische Trennung und damit für ein genetisch einheitliches System spricht das teilweise gehäufte Vorkommen beider Spalttypen in einer Familie. Als ein weiteres Indiz für die genetische Zusammengehörigkeit aller Spalten kann das autosomal dominant vererbte van der Woude-Syndrom angeführt werden. Es ist charakterisiert durch Unterlippenfisteln und kann mit alle möglichen Spaltformen assoziiert sein. Ein gemeinsames Vorkommen von Lippenspalten und Segelspalten, was gelegentlich beobachtet wird, kann mit einem genetisch getrennten System ebenfalls schwer erklärt werden, da sich beide Strukturen weitgehend unabhängig voneinander während der Embryonalentwicklung bilden.

Diese Ausnahmen müssen nicht zwingend die Typeneinteilung nach Fogh-Andersen widerlegen [Andrä 1996], da beide Gruppen in sich wiederum ätiologisch-genetisch uneinheitlich sind. Ferner können zufällige Überschneidungen einzelner Entwicklungsfehler mit einer Häufigkeit auftreten, wie sie aufgrund der einzelnen populationsspezifischen Missbildungshäufigkeiten zu erwarten ist.

1.4.7 Vererbung der Lippen- und Gaumenspalten

Die Mehrzahl aller Spalten tritt sporadisch, ohne familienanamnestische genealogische Hinweise auf eine genetische Grundlage auf. Die relativ seltene Familiarität kann auch in den Unzulänglichkeiten einer klinisch-anamnestischen Untersuchung begründet sein. Ein Solitärfall einer Lippen- und Gaumenspalte lässt noch keinen Schluss auf eine fehlende genetische Ursache zu. In derartigen Fällen ist genetisch gesehen Polygenie oder Rezessivität am wahrscheinlichsten. Bei beiden Formen wäre eine Wiederholung in der Familie, zumindest bei geringer Kinderzahl, eher unwahrscheinlich.

Der Anteil familiär auftretender Spalten wird im Mittel mit 20 bis 30% angegeben [Abyholm 1978]. Es bestehen erhebliche Schwankungsbreiten. Angaben zu Verwandtschaftsgraden sind selten. Die Wiederholung des Merkmals betrifft häufiger Verwandte 1. Grades. Weibliche Personen mit Lippen- und Gaumenspalten geben den Entwicklungsfehler häufiger weiter als männliche Personen. Andererseits besteht unter männlichen Nachkommen von Personen mit Spalten eine erhöhte Manifestationswahrscheinlichkeit als unter weiblichen Nachkommen [Mitchell 1993]. Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass die höchste Frequenz von Lippen- und Gaumenspalten in der männlichen Nachkommenschaft betroffener Frauen zu finden ist.

Aufgrund von epidemiologischen und genealogischen Studien wurden Wiederholungsrisiken berechnet. Falls ein Elternteil von einer Spalte betroffen ist, liegt die Manifestationswahrscheinlichkeit beim Kind zwischen 2 und 4%. In derselben Größenordnung liegt das Wiederholungsrisiko für ein zweites Kind gesunder Eltern. Das Risiko steigt mit der Anzahl betroffener Kinder in der Verwandtschaft und mit dem Ausmass der Spalte. Das Risiko bestimmter Spaltformen ist zusätzlich geschlechtsabhängig [Menegotto 1991, Mitchell 1992, FitzPatrick 1993, Houdayer 1998]. Falls beide Eltern eine Spalte haben, sind ihre Nachkommen mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 bis 50% von einer Spalte betroffen. Dieser Wert liegt unter dem für eine autosomal

dominante Vererbung zu erwartenden 50%. Dieses Verhalten spricht für Polygenie oder multifaktorielle Vererbung.

Von den zahlreichen unterschiedlichen Spaltformen konnten bisher nur wenige in ihrer Ätiologie aufgeklärt werden (z.B. das van der Woude-Syndrom: autosomal dominant vererbte Spalten mit Unterlippenfisteln). Das familiäre Auftreten und das Vorkommen von Spalten im Rahmen von chromosomal bedingten Fehlentwicklungen oder monogen bedingten Syndromen (Patau-Syndrom, Meckel-Syndrom) zeigt, dass die genetische Grundlage von Bedeutung ist. Chromosomenaberrationen, wie beispielsweise Trisomie oder Monosomie, können in Einzelfällen auch als Ursache in Betracht kommen. Für die Erklärung isolierter Lippen- und Gaumenspalten kommen sie aber nicht in Frage. In den meisten Fällen muss bei isolierten, sporadisch auftretenden Spalten von der autosomal rezessiven oder polygenen Vererbung ausgegangen werden. Die Betrachtung von Stammbäumen favorisiert bezüglich der Erbgangsverhältnisse im Einzelfall je nach dem die eine oder andere Form der Vererbung.

Die Spalten folgen einem monogenen Erbgang. In einzelnen Fällen ist ein dominanter, rezessiver oder x-chromosomaler Erbgang nicht ausgeschlossen. Besonders die Gaumenspalte treten oft im Rahmen monogener, meist autosomal rezessiv bedingter Syndrome auf. Daneben kommen diese Vererbungsmodi nur für wenige andere Spaltformen in Frage [Gorski 1992, Loesch 1992]. Es mehren sich allerdings Hinweise auf einzelne Gene, die zumindest bei einer Subgruppe der Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung von Lippen- und Lippen-Gaumenspalten haben [Davies 1995, Wyszynski 1996]. Ein Modell von mehreren interagierenden Genloki wäre mit dem Vererbungsverhalten gut vereinbar [Mitchell 1992].

Den meisten isolierten Spaltbildungen liegt wahrscheinlich eine polygene Vererbung mit Schwellenwerteffekt zugrunde (Falconer 1965). Im multifaktoriellen Schwellenwertmodell von Falconer berechnet sich das Wiederholungsrisiko eines Merkmals unter den Verwandten ersten Grades als Näherung aus der Quadratwurzel seiner Prävalenz [Wyszynski 1996]. Für Lippen- und Lippen-, Gaumenspalten ergibt sich somit ein Wiederholungsrisiko von 4.5% und für Gaumenspalten ein Wiederholungsrisiko von 2%.

$$\sqrt{1/500} = 0.045$$

$$\sqrt{1/2500} = 0.020$$

Diese beiden Schätzungen weichen kaum von den Mitteilungen empirischer Werte ab [Mene-gotto 1991, Mitchell 1992, FitzPatrick 1993].

Sowohl bei Spalten des primären als auch des sekundären embryonalen Gaumens wird allgemein die Beteiligung rezessiver Gene in Verbindung mit Umweltfaktoren vermutet. Die Annahme eines polygenen Erbganges stützt sich auch auf die Art des familiären Vorkommens, die mit einem monogenen Erbgang fast nie vereinbar ist. Dabei wird die genetisch determinierte Merkmalsbereitschaft für Spaltbildungen nicht regelmässig realisiert. Sippen mit mehreren Personen mit Spalten haben offenbar eine grössere Anzahl prädisponierender Gene als der Bevölkerungsdurchschnitt und rücken demzufolge näher in den Bereich des Schwellenwertes. In welchem Ausmass die Erbinformation für Spaltbildungen realisiert wird, hängt bei Polygenie in unterschiedlichem Masse von den Umweltverhältnissen ab.

In vielen Fällen bedarf es zusätzlicher exogener Einflüsse, die den Schwellenwert erniedrigen. Als exogene oder Umwelteinflüsse sind dabei nicht allein exogene Noxen zu verstehen. Dazu zählen auch bislang wenig bekannte und kaum zu beeinflussende Unterschiede im lokalen Zellmilieu wie der pH-Wert, das Nährstoffangebot und die Bereitstellung energiereicher Verbin-

dungen. Derartige mitverursachende intrauterin-peristatische Faktoren sind jedoch für Spalten bisher nicht konkret nachgewiesen worden [Andrä 1996]. Der Anteil von Erblichkeit und Umwelteinflüssen schwankt von Familie zu Familie. Es können im Extremfall rein exogene oder rein genetische Ursachen zur Entstehung einer Lippen- und Gaumenspalte führen.

1.4.8 Wirkung äusserer Faktoren

Von vielen peristatischen Faktoren wird vermutet, dass sie pränatale Defekte induzieren können oder an ihrer Entstehung ursächlich mitbeteiligt sind. Diese Annahme stützt sich überwiegend auf tierexperimentelle Forschungen, in denen die Wirkung gewisser teratogener Substanzen auf die Entstehung von Spalten bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und anderen Tierarten nachgewiesen werden konnte.

Für den Menschen ist ein solcher ätiologischer Faktor unsicher und kaum statistisch belegt, wenn man von den Thalidomid- und Rötelnfolgen absieht, die zu den wenigen gesicherten Beispielen gehören. Bislang ist kein peristatische Faktor bekannt, der hundertprozentig teratogen wirkt. Röteln (etwa 50%) und Thalidomid (etwa 30%) gelten als äussere Ursachen, die am häufigsten zu Schäden geführt haben. Insgesamt dürften Umweltfaktoren allein kaum mehr als 10% aller Entwicklungsstörungen verursachen.

Die Art der Missbildung wird stärker durch den Zeitpunkt des Einwirkens als durch die Art der Noxe bestimmt. Es gibt nur wenige eindeutige Beziehungen zwischen einer bestimmten Noxe und einer bestimmten Missbildung (z.B. Dysmelie bei Thalidomid). Die Mehrzahl der Noxen wirkt nicht sehr spezifisch, weil sie den Embryo als Ganzes treffen (z.B. zellteilungshemmende Noxen) oder über längere Zeit einwirken (z.B. Alkoholismus oder Arzneimittelaufnahme der Mutter) (Anhang A.8) [Lippert 1996].

Bamforth [1994] bemerkt, dass gewisse Einflüsse bekanntermassen eine teratogene Wirkung haben, die Mehrheit aller bekannten Teratogene in ihrer Wirkung jedoch schwach sind und nicht obligat zu Missbildungen führen. Gewisse Einflüsse zeigen eine weit geringere teratologische Wirkung, als aufgrund ihrer starken Gesundheitsschädlichkeit zu vermuten wäre. Nach der Katastrophe von Seveso [Forth 1977] wurde von einer einzelnen Geburt berichtet, bei der ein Zusammenhang zwischen der Giftaufnahme während der Phase der Organogenese und der kindlichen Missbildung angenommen werden musste. Nach dem Einsatz atomarer Waffen in Hiroshima und Nagasaki [Boffey 1970] war die Angst vor einem starken Anstieg kongenitaler Missbildungen gross, da bekannt war, dass ionisierende Strahlung Gendefekte verursachen können. Deshalb wurden 71000 Neugeborene und Totgeborene zwischen 1948 und 1953 untersucht. Die Strahlung hatte auf die Frequenz von Totgeburten und Missbildungen keinen feststellbaren Effekt. Das Geburtsgewicht und die Entwicklung im ersten Lebensjahr blieben unverändert. In einer Langzeitstudie konnte unter den in utero exponierten Personen eine Zunahme der Mikrozephalie und der geistigen Retardierung festgestellt werden. Umweltgiften wird oft eine verursachende Wirkung von Missbildungen zugeschrieben. In Cubatão, einer Stadt Brasiliens [Monteleone 1994] die nachweislich unter einer der höchsten Industrieschadstoffbelastungen der Welt leidet, konnte kein erhöhte Frequenz von Missbildungen festgestellt werden.

Eine noch unklare Stellung im Rahmen der äusseren Einflüsse hat die psychische Belastung der Schwangeren. Stress und seelische Belastungen aller Art, wenn sie ein kompensierbares Mass überschreiten, führen zur vermehrten Ausschüttung von Nebennierenhormonen und Geweshormonen. Diese Hormone können schädliche Wirkung entfalten oder unterschwellige schädigende Faktoren in ihrer Wirkung verstärken [Andrä 1996]. Der mütterliche Stress wird auch als Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen des später erwachsenen Kindes diskutiert [Meili

1999]. Stresssituationen sollen Veränderungen des Hormonspiegels der Mutter und dadurch eine Wachstumsverzögerungen der Plazenta verursachen. Die Plazenta wird in ihren protektiven und nutritiven Funktionen gestört. Insgesamt wird dem psychischen Faktor unter den exogenen Ursachen eine untergeordnete Bedeutung zugemessen.

Unzählige Studien untersuchten die Auswirkungen potentiell teratogener Faktoren. Trotz der vielen negativen Resultate, der begrenzten Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnissen und den methodischen Problemen bei epidemiologischen Erhebungen, bedeuten die teratogenen Substanzen Thalidomid [Lenz 1961], Steroidhormone und Folsäureantagonisten eine Stütze der bisherigen Bemühungen zur Identifikation teratogener Substanzen. Die Anzahl eindeutig teratogen wirkender Substanzen bleibt beschränkt (Anhang A.8) [Smithells 1976].

Mechanische Behinderung der Morphogenese durch Bildung von Amnionsträngen sind nur für schwere, atypische, nicht aus dem Entwicklungsablauf deutbare Gesichtsfurchen oder Schnürrungsamputationen (Finger) für ursächlich zu halten. Zahlreiche äussere Einflüsse und Substanzen wurden auf eine mögliche Beteiligung an der Genese der Lippen- und Gaumenspalten hin untersucht. Oft konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden oder die Ergebnisse unterschiedlicher Studien waren widersprüchlich [Höpker 1984, Das 1995, Houdayer 1998]. Dolovich gelangte je nach Anlage der Studie zu unterschiedlichen Ergebnissen für das Risiko der Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft [Dolovich 1998]. Auch die zahlreichen experimentellen Befunde über die Auslösung von Spalten durch Cortison an Tieren sind nicht auf den Menschen übertragbar [Hinrichsen 1990]. Viele der bisher vorliegenden Untersuchungen weisen nicht auflösbare Widersprüche auf.

Im Tierversuch verursachte ernährungsbedingter Vitamin-A-Mangel führt zu einer stark vermehrten Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten. Der Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt und differente Spezies reagieren auf sehr unterschiedliche Dosen. Dennoch gibt es Empfehlungen und Feldversuche für eine präventive kombinierte Vitamin-Therapie zur Verhinderung der Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten beim Menschen [Hinrichsen 1990, Murray 1995].

Die gesicherte Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft ist Bestätigung und Ermutigung für ähnliche Bemühungen [Conway 1958, Briggs 1976; in Hinrichsen 1990] der Prophylaxe der Lippen- und Gaumenspalten, insbesondere mit Vitamin B₁ (Thiamin). Die Effektivität solcher Prophylaxen wird noch diskutiert [Andrä 1996].

Allein durch peristatische Faktoren verursachte Spaltbildungen wurden extrem selten nachgewiesen. Alkohol [Kotch 1992, Shaw 1999], Retinoide und Folsäureantagonisten sind während des ersten Trimesters als starke Risikofaktoren für die Bildung von Lippen- und Gaumenspalten anzusehen [Houdayer 1998]. Bis heute sind keine Verbindungen bekannt, deren teratogene Wirkung beim Menschen organotrop die Entwicklung im Kiefer-Gesichtsbereich stört. Hingegen unterliegt die pränatale Wirkung mehrerer Substanzen der Phasenspezifität. In pränatal-toxikologischen Untersuchung an Mäusen, Ratten und Kaninchen konnte beobachtet werden [Andrä 1996], dass Gaumenspalten bei Ratten nach Applikation von Cyclophosphamid am 14. Tag post conceptionem immer zu induzieren waren, am 12. Tag dagegen nur in etwa 20% der Fälle.

Den meisten exogenen Noxen kommt als Merkmalsrealisatoren ihre grössere Bedeutung zu. Sie bedürfen zu ihrer Wirkungsentfaltung zusätzlich eines genetischen Hintergrundes, im Sinne der Hypothese der multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwerteffekt. Die Missbildungs-raten sind in den westlichen Industrieländern mit ihren hohen exogenen Schadenslast gleich hoch wie in primitiven Kulturen [Clearinghouse 1991, Monteleone 1994]. Auch für die Lippen- und Gau-

menspalten scheint die Umwelt im engeren Sinne keinen Einfluss auf die Manifestationswahrscheinlichkeit des Merkmals zu haben [Christensen 1995, Das 1995]. Eckes [1977] kommt zum Schluss, dass die Effektivität präventiver Massnahmen zur Verhinderung von Missbildungen daher fragwürdig erscheint.

2

Ziel

2.1 Ziel und Vorgehensweise

Welcher Anteil der Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten zeigt weitere Missbildungen und welcher Art sind diese?

Diese Frage bildet die Ausgangslage für eine deskriptive Querschnittsstudie am Spaltzentrum des Universitätsspitals Basel. Sämtliche Patientenunterlagen des Zentrums für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten stehen zur Verfügung. Das Ergebnis soll zusätzlich Hinweise zu folgenden Fragen der Betreuung liefern:

Sind spezielle Abklärungen bezüglich weiteren Missbildungen bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten indiziert? Ist eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber bestimmten weiteren Missbildungen angezeigt?

Da sich die Frage im speziellen auf das Basler Zentrum für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten bezieht, wird die Untersuchung auf dieses Kollektiv beschränkt. Die Patientenunterlagen eignen sich für die Beantwortung der Frage in klinischer Hinsicht besser als Geburts- oder Missbildungsregister. Schlussfolgerungen und Aussagen bezüglich Genese und Epidemiologie von Missbildungskombinationen sind nur bedingt durch das Studium eines Patientenkollektives möglich, sie stehen nicht im Vordergrund.

Durch die Wahl der Methodik von Erhebung und Verarbeitung der Information soll eine Vergleichbarkeit mit anderen Statistiken gewährleistet werden. Im speziellen soll darauf geachtet werden, welche Entwicklungsfehler als Missbildungen im engeren Sinne zu werten sind und welche Patienten in die Auswertung eingehen. Eine allfällige verzerrte Auswahl des Patientengutes, wie es am Universitätsspital vorliegt, soll soweit als mögliche behoben werden. Die Ergebnisse sollen eine Aussagekraft über die Verhältnisse in der Gesamtbevölkerung besitzen. Die Revision der Patientenunterlagen soll zusätzlich genutzt werden, um die Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten im Einzugsgebiet des Universitätsspitals Basel zu erheben.

2.2 Aufbau der Arbeit

2.2.1 Deskriptive Querschnittsstudie

- **Untersuchungskollektiv und Methode**

Die angewandte Untersuchungsmethode sowie das Untersuchungskollektiv werden dargelegt. Faktoren, welche die Statistik verfälschen, werden ausgeschlossen, um die Verhältnisse in der Gesamtbevölkerung bestmöglichst zu beschreiben. Die Methodik berücksichtigt speziell die Problematik der grenzüberschreitenden Behandlungsregion in Basel. Die Art und Weise der Erhebung sowie Ein- und Ausschlusskriterien werden dargelegt.

- **Wissenschaftliche Grundlagen**

Die abnormale Entwicklung lässt sich nicht isoliert von der normalen Entwicklung betrachten. Für das Verständnis der Entwicklungsfehler ist die Betrachtung der normalen vorgeburtlichen Entwicklung notwendig. Es wird auf die Grundlagen der normalen Entwicklung und auf Grundlagen der Fehlentwicklung eingegangen.

Um Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, muss definiert werden, welche Entwicklungsfehler als Missbildungen gelten. Die heterogene Gruppe der Mehrfachmissbildungen (multiple kongenitale Missbildungen) wird nach verschiedenen Gesichtspunkten der kausalen und formalen Genese unterteilt.

- **Ergebnisse**

Die verschiedenen Formen der Lippen- und Gaumenspalten werden bezüglich ihrer Häufigkeit untersucht. Die Häufigkeit der Begleitmissbildungen wird erhoben und nach betroffenen Organsystemen geordnet.

- **Diskussion**

Die Häufigkeiten verschiedener Formen von Lippen- und Gaumenspalten werden mit epidemiologischen Daten aus der Literatur verglichen. Die Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten wird unter Berücksichtigung der grenzüberschreitenden Behandlungsregion für die Region Basel erhoben.

Art und Häufigkeiten der Begleitmissbildungen werden mit der Literatur verglichen. Es wird untersucht, ob einzelne Missbildungen häufiger oder seltener als durch Zufall zu erwarten wäre, mit Lippen- und Gaumenspalten kombiniert auftreten und deshalb klinisch besonderer Aufmerksamkeit bedürfen. Verschiedene Faktoren, die auf die Art von Missbildungskombinationen Einfluss haben, werden aufgezeigt und anhand der Resultate diskutiert.

Methodische Aspekte und ihre Einflüsse auf die Ergebnisse und deren Aussagekraft werden diskutiert. Es wird auf mögliche Mechanismen der Kombinationen von Lippen- und Gaumenspalten mit Begleitmissbildungen eingegangen. Auf zwei Aspekte bei Mehrfachmissbildungen wird näher eingegangen: Bestimmte Formen von Missbildungskombinationen könnten einerseits aus genetischen Fehlsteuerungen der Entwicklung und andererseits durch intrauterin letal wirkende Kombinationen entstehen.

2.2.2 Arbeitshypothese und Gewichtung der Thematik

Die Arbeitshypothese ergibt sich aus dem klinischen Eindruck, dass unter den Spaltpatienten Missbildungen gehäuft sind. Die gehäufte Beteiligung von Lippen- und insbesondere Gaumenspalten unter den Missbildungssyndromen und -phänotypen ist bekannt [Fraser 1970 in Shprintzen 1985]. Die Querschnittsstudie beschränkt sich auf das Patientenkollektiv des Universitätsspitals Basel, weil sich die klinisch-praktische Fragestellung auf dieses Kollektiv bezieht.

Für die einzelnen Fälle der Mehrfachmissbildungen werden keine Vermutungen zur kausalen oder formalen Genese angestellt. Es werden keine einzelnen, verursachenden oder auslösenden Faktoren gesucht. Mögliche Aspekte und Zusammenhänge, die bei der Entstehung von Mehrfachmissbildungen eine Rolle spielen, werden aufgezeigt. Sie verdeutlichen die Komplexität und die Vielfalt noch ungelöster Fragen auf diesem Gebiet.

3

Untersuchungskollektiv und Methode

3.1 Behandlungskonzept in Basel

Bis in die 80er Jahre wurde die Lippenspalte und Segelspalte in einer operativen Sitzung im Säuglingsalter verschlossen. Die knöchernen Spaltabschnitte, also die Kiefer- und Gaumenspalte, wurde im Vorschulalter in einer zweiten Sitzung operiert. Im Jahre 1991 ist man zum einzeitigen primären Spaltverschluss aller Spaltformen übergegangen. Durch die Weiterentwicklung der Anästhesiologie bedeuten die längeren Operationszeiten kein erhöhtes Risiko. Mit dem Spaltverschluss in einer einzigen Sitzung im Säuglingsalter beabsichtigt man die frühest mögliche Normalisierung der Anatomie. Dadurch kommt es zur spontanen oder durch eine geeignete Behandlung herbeigeführten Normalisierung der Ernährung, des Hörens, des Sprechens und der Kieferentwicklung. Zusätzlich hat der einzeitige Spaltverschluss für den Operateur den Vorteil eines narbenfreien Operationsfeldes und für den Patienten den Vorteil einer Reduzierung der Krankenhausaufenthalte. Das Operationsalter liegt bei isolierten Lippenspalten in der 6. bis 8. Lebenswoche, bei allen anderen Spaltformen im 5. bis 6. Lebensmonat, sofern es die Konstitution des Säuglings zulässt.

Auch wenn die Ursachen für die Entstehung einer Lippen- und Gaumenspalte noch nicht in allen Einzelheiten bekannt sind, so haben klinische Beobachtungen und statistische Auswertungen gezeigt, dass vorbeugende Massnahmen gegen das wiederholte Auftreten von Lippen- und Gaumenspalten in der gleichen Familie wirksam sind. Am Kantonsspital Basel umfassen die präventiven Massnahmen im Falle einer positiven Familienanamnese: die Optimierung des Gesundheitszustandes der Mutter vor der Schwangerschaft, die Schwangerschaftshygiene und die Einnahme von 300 mg Vitamin B₁ pro Tag. Die Einnahme des Vitaminpräparates sollte spätestens 14 Tage nach Ausbleiben der Regelblutung und bestätigter Schwangerschaft begonnen werden. Die Einnahme soll während der ersten vier Schwangerschaftsmonate andauern.

3.2 Anlage der Studie und angewandte Untersuchungsmethode

Es handelt sich um eine retrospektive, deskriptive Querschnittsstudie. Die Daten- und Diagnoseerhebung erfolgt durch die Durchsicht sämtlicher zur Verfügung stehender Patientenunterlagen.

Die Untersuchung basiert auf dem Patientenkollektiv des Zentrums für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten des Universitätsspitals Basel. Mit den Geburtskliniken in der deutschen und schweizerischen Region um Basel bestehen Vereinbarungen zur Meldung der Neugeborenen mit Lippen- und Gaumenspalten. Auch Ärzte der Region weisen Patienten aus dem Versorgungsgebiet primär dem Spaltzentrum zu. Dadurch werden alle neuen Fälle zumindest einmal vorstellig, auch wenn in Ausnahmefällen die Behandlung an einem anderen Ort stattfinden sollte. Das Behandlungszentrum versorgt somit das Einzugsgebiet der Region Nordwestschweiz und des angrenzenden deutschen Hochrheingebietes, was einer Fläche von etwa 3000 km² und einer Einwohnerzahl von etwa 900000 entspricht.

Alle gemeldeten und vorstellig gewordenen Fälle mit Lippen- und Gaumenspalten werden in einer Patientenkartei registriert. Die Patientenkartei enthält die vollständigen Personalien des Patienten, die Spaltdiagnose in einem nach Koch (1966) adaptierten Diagnoseschema [Honigmann1998], ausgeführte Operationen und Bemerkungen zu weiteren Diagnosen.

Ausgehend von der Patientenkartei wurden alle Patienten mit Geburtsdatum zwischen 01.01.1978 und 01.07.1999 weiterverfolgt, es wurden 323 Patienten ausfindig gemacht. Die vollständige Krankenakte wurde auf dem Ambulatorium oder im Archiv aufgesucht. Von 13 Patienten konnte keine Krankenakte aufgefunden werden, es wurde jedoch oft vermerkt, dass vor Behandlungsbeginn ein Umzug stattfand oder die Behandlung an einem anderen Ort aufgenommen wurde. Bei 310 (96%) von 323 Patienten lag eine Krankenakte vor, da die Behandlung am Spaltzentrum durchgeführt wurde.

Die Übertragung der gesuchten Informationen erfolgte auf ein standardisiertes Blatt. Folgende Angaben wurden stets notiert: Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort, Anamnese der Mutter, Familienanamnese bezüglich Entwicklungsfehlern insbesondere Spalten, Spaltdiagnose nach Koch (1966) [Honigmann 1998], Diagnosen und Befunde durchgeführter Untersuchungen während perinatalen und perioperativen Hospitalisationen, weitere Diagnosen und Befunde (z.B. durch Privatärzte, Logopädie, Sozialpädiatrisches Zentrum). Durch die Abschlussberichte der Hospitalisationen lagen detaillierte Angaben zur Anamnese und klinischen Untersuchung vor. Es wurden alle in der Krankenakte dokumentierten Informationen bezüglich Entwicklungsfehler notiert, es fand keine gerichtete Auswahl statt.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es gibt zahlreiche Formen der Ermittlung, Klassifikation und Aufzeichnung angeborener Missbildungen. Die daraus resultierenden Ergebnisse variieren stark. Die Auswahl des vorliegenden Untersuchungskollektivs erfolgte gemäss dem Ziel, ein geeignetes Vorgehen bezüglich Begleitmissbildungen für genau dieses Kollektiv zu erarbeiten. Die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien sollte Störfaktoren und somit Unzulänglichkeiten der Statistik soweit als möglich ausschliessen. Den bekannten Problemen von Missbildungsstatistiken [Khoury 1994a] wurde besondere Beachtung geschenkt:

- Gerichtete Auswahl des Patientengutes durch das Behandlungszentrum.
- Gerichtete Auswahl des Patientengutes für die Statistik
- Zeitspanne der Nachkontrollen und damit Zeitspanne, in der neu festgestellte Missbildungen in die Erhebung eingehen.
- Ausmass der klinischen, genetischen oder pathologischen Untersuchungen, um Missbildungen und Syndrome zu diagnostizieren.

- Verfügbarkeit und Verlässlichkeit detaillierter Angaben zu beschriebenen Missbildungen
- Ein- oder Ausschluss von leichten Missbildungen
- Zusammengehörigkeit einzelner Missbildungen
- Mindestanzahl von Missbildungen, die eine Mehrfachmissbildung bilden (multiple kongenitale Anomalie)

3.3.1 Geographische Aufteilung des Kollektivs

Das Patientenkollektiv eines Behandlungszentrums für Lippen- und Gaumenspalten muss nicht unbedingt die Verhältnisse in der Gesamtbevölkerung wiedergeben. Entsprechend der Grösse, Bedeutung, Behandlungsmethode und weiteren Eigenheiten der Behandlungszentren weisen die Patientenkollektive verschiedener Zentren unterschiedliche Tendenzen auf.

In der Schweiz bestehen kaum Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungszentren. Die Behandlung eines Patienten eines bestimmten Wohnortes erfolgt meist am nächst gelegenen Zentrum. Um dennoch Tendenzen einer gerichteten Patientenauswahl auszuschliessen, wurden alle Patienten, die nicht aus der engeren Behandlungsregion des Spaltzentrums stammen, vermerkt und gesondert statistisch verarbeitet.

Das engere Versorgungsgebiet des Behandlungszentrums umfasst den Kanton Basel-Stadt und Basel-Landschaft sowie die an Baselland angrenzenden Teile der Kantone Aargau und Solothurn (Abbildung 5.1). Geographisch handelt es sich um das Kantonsgebiet Solothurn nördlich des Passwangs und der nordwestlich der Aare gelegene Teil des Kantons Aargau. Auf deutscher Seite setzt sich das Gebiet am Hochrhein aus den beiden Landkreisen Lörrach und Waldshut-Tiengen zusammen (Postleitzahlen 79400 bis 79899).

Nach Überarbeitung des Kollektivs zeigte sich, dass 66 der 323 Patienten nicht aus dem definierten engeren Versorgungsgebiet stammen. Bevölkerungsstatistische Angaben zu den definierten geographischen Regionen waren auf statistischen Ämtern erhältlich. Danach konnte die Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten und der Begleitmissbildungen ermittelt werden.

3.3.2 Zeitpunkt der Erhebung

Die Zeitspanne der Nachkontrollen und damit die Zeitspanne, in der neu festgestellte Missbildungen in die Statistik eingehen, hat einen entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeitsziffern von Missbildungen. Die epidemiologische Erfassung muss sich über den Geburtstermin hinaus fortsetzen, zumal viele Formen von Defekten erst später realisiert werden [Eckes 1977].

Für die Statistiken bezüglich Begleitmissbildungen wurden 16 Säuglinge, die zum Zeitpunkt der Auswertung unter einem Jahr alt waren (Geburtsdatum nach 31.08.1998), ausgeschlossen.

3.3.3 Verlässlichkeit der Unterlagen und Abklärungen

Häufigkeitsziffern von Missbildungen sind von den Anforderung abhängig, die an die Untersuchungsmethodik gestellt werden.

Es wurde kein bestimmtes Ausmass definiert, mit dem klinische, genetische oder pathologische Untersuchungen zur Diagnosesicherung zu erfolgen hatten. Da Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten bei Geburt meist verlängert hospitalisiert sind, mehrmals perioperativ hospitalisiert werden und sich fortwährend in interdisziplinären Betreuung befinden, sind die Dokumentationen ausführlich und verlässlich. Es muss allerdings damit gerechnet werden, dass klinisch

unauffällige Missbildungen unterrepräsentiert sind. Im Zentrum des Interesses stehen jedoch Missbildungen die klinisch relevant sind oder sich in den ersten Lebensjahren manifestieren.

3.3.4 Ausschluss leichter Missbildungen

Das "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System" (ICBDMS) wurde 1974 gegründet in der Absicht, angeborene Missbildungen weltweit zu verringern. Im Rahmen dieser multinationalen Institution wurde 1983 das Programm zur Aufzeichnung von Mehrfachmissbildungen (multiple congenital anomalies) gegründet. Die Auswertung der Information aller angeschlossener Institutionen wird vierteljährlich publiziert [Khoury 1994a]. Die Unterscheidung zwischen leichten und schweren Missbildungen wurde für die vorliegende Arbeit vom ICBDMS übernommen (Tabelle A.1).

Entwicklungsfehler sind als schwer anzusehen, wenn sie eindeutige körperliche oder funktionelle Auswirkungen haben. Leichte Entwicklungsfehler wurden nicht in die Erhebung aufgenommen. Eine weitgehend identische Auflistung leichter Missbildungen findet sich auch bei El Shafie [1981]. Geistige Retardierung wurde nur berücksichtigt falls eine nachweisbare, angeborene intrakranielle oder zerebrale Veränderung für ursächlich gehalten wurde. Submuköse Spalten wurden berücksichtigt, da sich die Fragestellung auf alle Formen von Lippen- und Gaumenspalten bezieht.

3.3.5 Ausschluss zusammengehöriger Missbildungen

Gewisse Entwicklungsfehler können als verwandt oder abhängig voneinander angesehen werden. Sie treten in gleichen Organsystemen oder Körperteilen auf, sind Teil einer bekannten embryologischen Fehlbildungssequenz oder besitzen den gleichen Entwicklungsfehler als Vorläufer.

Missbildungskombinationen, die als verwandt anzusehen sind, wurden einfach gezählt. Die Definition verwandter Missbildungen wurde vom "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System" (ICBDMS) [Khoury 1994a] übernommen (Tabelle A.2).

3.3.6 Definition und Klassifikation der Mehrfachmissbildungen

Die einfachste Definition einer Mehrfachmissbildung ist das Vorkommen mindestens zweier Entwicklungsfehler beim gleichen Individuum. Es wird zusätzlich gefordert, dass die Missbildungen unabhängig sind. Das heisst, die Missbildungen sind nicht Teil eines Syndroms, einer Sequenz oder eines ätiologisch additiven Musters.

Die Mehrfachmissbildungen können nach ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten in Kategorien eingeteilt werden [Spranger 1982, Czeizel 1988, Jones 1988, Aase 1990, Buyse 1990, Mastroiacovo 1991; in Khoury 1994a].

- **Syndrom (syndrom):**

Die Gesamtheit der Missbildungen eines Syndroms ergibt ein typisches Muster. Alle Entwicklungsfehler sind durch eine einzelne, gemeinsame Ursache erklärbar: chromosomal, einzelnes Gen, äussere Ursache.

Beispiel: Trisomie 21, Alkoholembryopathie.

- **Sequenz (sequence):**

In einer Sequenz stehen die Defekte in einem embryologischen Zusammenhang. Aufgrund eines initialen Entwicklungsfehlers entstehen nachfolgend mehrere Missbildungen. Die Ursache ist unbekannt.

Beispiel: Robin Sequenz: Mikrogenie, Glossoptose, Gaumenspalte; Potter-Sequenz: bilaterale Nierenagenesie, Klumpfüsse, Lungenhypoplasie, Potter-Facies.

- **additives Muster (additive pattern):**

Die verschiedenen Missbildungen sind durch das Zusammentreffen von bekannten, unabhängigen Ursachen zu erklären.

Beispiel: Neugeborenes mit Spina bifida und Polydaktylie, dessen Vater Polydaktylie hat und dessen Mutter während der Schwangerschaft Valproinsäure einnahm.

- **bekannte und unbekannte Phänotypen (clinically recognized phenotypes, new phenotypes):**

Die beobachteten Defekte können bereits beschriebenen und definierten Phänotypen zugeordnet werden oder nicht. Die Ursache ist unbekannt.

Zu dieser Kategorie zählen auch sogenannte Assoziationen (associations) wie VATER, VACTERL, CHARGE [Martinez-Frias 1999]. Die Abgrenzung solcher Entitäten ist möglicherweise hilfreich zur Aufdeckung embryologischer und pathogenetischer Zusammenhänge. Es handelt sich jedoch um Mehrfachmissbildungen, deren Ursache noch unbekannt ist.

- **Zufallskombination (chance):**

Gemeinsames Auftreten von zwei oder mehr Missbildungen kann durch Zufall zustandekommen. Es handelt sich ähnlich dem additiven Muster auch um ein Zusammentreffen unabhängiger Ursachen, die in diesem Fall jedoch unbekannt sind.

Die Zufallskombination kann nicht bewiesen werden, sie bleibt eine Ausschlussdiagnose. Je grösser die Anzahl der vorliegenden Missbildungen ist, desto unwahrscheinlicher kommt eine Missbildungskombination durch Zufall zustande.

3.3.7 Methodik der Datenverarbeitung und Vergleichskollektiv

Mehrere statistische Methoden stehen zur Auswertung von multiplen kongenitalen Missbildungen zu Verfügung [Khoury 1994a]. In der vorliegenden Studie gilt es festzustellen, ob Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten von gewissen weiteren Missbildungen häufiger betroffen sind, als dies für die Gesamtbevölkerung anzunehmen ist. Die Resultate sollen Hinweise geben, ob bei der Betreuung von Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber weiteren Entwicklungsfehlern bestehen muss.

Für die Vergleichswerte der Missbildungshäufigkeiten gibt es grundsätzlich zwei Quellen: Entweder stammen die Ergebnisse aus einer klinischen Studie oder aus einer Obduktionsstudie. Klinische Studien divergieren aufgrund diverser methodischer Aspekte stärker als Obduktionsstudien. Die Validität klinischer Untersuchungen steht gegenüber Autopsiebefunden zurück [Höpker 1984].

Um die Häufigkeiten von Missbildungen in der Gesamtbevölkerung und bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten vergleichen zu können, wurden Daten aus einer Obduktionsstudie verwendet [Höpker 1984]. Es gab keine klinische Studie, die hinsichtlich ihrer Anlage mit der vorliegenden Arbeit ausreichend übereinstimmte und einen sinnvollen Vergleich zugelassen hätte [Clearinghouse 1991, Khoury 1994a].

Eine Obduktionsstudie hat eine völlig andere Methodik als eine klinische Studie, ihre Ergebnisse widerspiegeln jedoch am genauesten die wahren Verhältnisse der Gesamtbevölkerung. Die verwendete Obduktionsstudie basiert auf dem Obduktionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg (1841 bis 1981; n=77503). In Anlehnung an die Obduktionsstudie wurden in der eigenen Auswertung alle Fälle ausgeschlossen, denen ein bekanntes Missbil-

dungssyndrom zugrunde lag. Dadurch wurde die Vortäuschung von Missbildungshäufungen und -kombinationen im restlichen Kollektiv vermieden.

Die Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten in der Region Basel wird zweifach anhand unterschiedlicher Geburtsstatistiken ermittelt. Für die Berechnung der Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten des schweizerisch-deutschen Behandlungsgebietes lag eine Bevölkerungsstatistische Erhebung aus dem Jahre 1990 vor. Es handelt sich um eine Gemeinschaftsproduktion der statistischen Ämter von Deutschland, Frankreich und der Schweiz [Wirtschaft und Gesellschaft am Oberrhein]. Die Berechnungen für das schweizerische Gebiet konnten nachgeprüft werden, indem Geburtenzahlen aus den einzelnen Gemeinden verwendet wurden [Bundesamt für Statistik; Spezialerhebung].

3.3.8 Einteilung in Organsystemgruppen

Für die statistische Auswertung wurden die Missbildungen in verschiedenen Organsystemgruppen zusammengeführt. Synonyme und zusammenführende Begriffe von Missbildungen wurden während der Einteilung in die Organsystemgruppen fortwährend vereint. In seiner endgültigen Form weist der Einteilungsschlüssel 37 Missbildungsdiagnosen auf, die sich auf 11 verschiedenen Organsysteme verteilen:

Zentralnervensystem, Herz-Kreislaufsystem, respiratorisches System, Magen-Darm-System, Organe des Abdomens, uropoietisches System, Genitalsystem, Skelettsystem, Extremitäten, Gesichtsschädel, endokrines System.

Ein Vergleich mit den Schlüsselpositionen der ICD-10 (Kapitel XVII) und Klassifikationen ähnlich gearteter epidemiologischen Studien zeigt weitgehende Übereinstimmung, die im Interesse der Vergleichbarkeit angestrebt wird [Roberts 1975, Weatherall 1976, Höpker 1984, Christensen 1992, Khoury 1993, Monteleone 1994].

4

Wissenschaftliche Grundlagen

4.1 Grundlagen der Gesichtsentwicklung

4.1.1 Historisches zu Entwicklungsfehlern

Die Verschränkung von Entwicklung und Fehlentwicklung beschäftigte den Menschen schon sehr früh. Am 10 Juli 1533 fand in Santo Domingo eine Autopsie eines siamesischen Zwillings statt. Es handelte sich um die erste Obduktion der Neuzeit. Dabei setzte sich De Oviedo mit der Frage auseinander, ob eine Kreatur dieser Art eine oder zwei Seelen besitzt [King 1974, Jimenez 1978; in Höpker 1984]. Es muss angenommen werden, dass die Beantwortung dieser Frage nicht gelang.

Auch auf scheinbar einfachere Fragen, die sich James Paget vor über 100 Jahren stellte, sind wir noch viele Antworten schuldig: "Wir sollten sie nicht mit nutzlosen Gedanken oder leeren Worten wie Kuriosum oder Schicksal abtun. Nicht eine dieser ist bedeutungslos; nicht eine, die nicht Ursprung durchbrechender Erkenntnisse sein könnte, wenn wir nur die Fragen beantworten könnten; weshalb geschieht es selten, oder tritt es selten auf, weshalb ereignet es sich im einzelnen Falle?" [James Paget 1882 in Moore 1998]

Schon früh setzte sich die Auffassung durch, dass das Studium von Entwicklungsfehlern sowohl von der Seite der normalen als auch von der Seite der abnormalen Entwicklung zu erfolgen hat. Die isolierte Darstellung der abnormalen Entwicklung ist nicht möglich: "Die Untersuchung der normalen Entwicklungsprozesse und die experimentelle Untersuchung monströser Entwicklungen sind ein und dasselbe Problem" [Stockard 1921 in El Shafie 1981]. Thomas Mann [1939] lässt Goethe während des Studiums der Pflanzenwelt gar in umgekehrter Weise wähen, dass aus den Entwicklungsfehlern Erkenntnisse zur Normalentwicklung zu gewinnen seien: "Das hier über Missbildung der Gewächse und Pflanzenkrankheiten muss ich lesen, heute nachmittag, wenn ich dazu komme, oder abends; die abweichenden Bildungen und das Monströse sind höchst belehrend dem Freunde des Lebens, über die Norm belehrt das Pathologische vielleicht am tiefsten, und dir ahnt zuweilen, als möchten von der Seite der Krankheit her die kühnsten Vorstösse ins Dunkel des Lebendigen zu vollbringen sein."

Bis um 1940 wurde angenommen, dass menschliche Embryonen durch die extraembryonalen und -fetalen Hüllen und durch die mütterliche Bauch- und Uteruswand von äusseren Einflüssen

geschützt werden. Gregg [1941 in Moore 1998] veröffentlichte die ersten gut bekannten Hinweise darauf, dass ein äusserer Einfluss, der Röteln-Virus, Entwicklungsrupturen verursachen könnte. Er führte die Entstehung von Linsentrübungen, Labyrinthstörungen und Herzmissbildungen beim Kind auf eine Rubeoleninfektion der Mutter während der Frühschwangerschaft zurück. Er erkannte als erster die Zusammenhänge zwischen Rötelerkrankung der Mütter und angeborenem Katarakt ihrer Kinder [Schaller 1977].

Auf der Suche nach weiteren Ursachen von Missbildungen rückte durch Publikationen von Lenz [1961] die Rolle der Medikamente in den Mittelpunkt des Interesses. Er beschrieb schwere Extremitätenmissbildungen kombiniert mit solchen des Herzens und der Nieren durch mütterliche Thalidomideinnahme während der Frühschwangerschaft (1959-1962).

Mittlerweile sind in der Literatur vier Missbildungsepidemien gut dokumentiert. Als Missbildungsepidemie wird das in örtlicher und zeitlicher Begrenzung auftretende Vorkommen von Symptomenkomplexen bekannter Ursache (Syndrome) bezeichnet: die Rubeolen-, die Progestin-, die Thalidomidembryopathie sowie mit bestimmten Einschränkungen die Strahlenembryopathie [Schaller 1977]. Es wird angenommen, dass nur 7 bis 10% der angeborenen Missbildungen auf die Wirkung eines äusseren Einflusses und damit auf die Ruptur der normalen Entwicklung zurückzuführen sind [Moore 1998]. Äussere Einflüsse, die zu Fehlentwicklungen führen, werden als Teratogene bezeichnet, abgeleitet von der Teratologie, dem Forschungsgebiet, das die Ursachen, Mechanismen und Formen von Entwicklungsstörungen studiert. Der Begriff "Teratologie" stammt von einem Werk, das 1678 unter diesem Titel erschien und sich Erstaunlichem und Wunderbarem widmete [Kalter 1998] (griechisch téras = Wunderzeichen, Missgeburt) [Lippert 1996].

Die Verifizierung eines Teratogens vom ersten Verdacht bis zum experimentellen und klinisch direkten oder indirekten Beweis ist ein beschwerlicher Weg [Berry 1976]. Aussagen aufgrund von Tierversuchen sind problematisch, da tierexperimentelle Ergebnisse meist nur beschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Von Spezies zu Spezies sind grosse Unterschiede vorhanden, die teratogenetischen Determinationsperioden sind überwiegend nicht vergleichbar und bezüglich der Embryogenese einiger Versuchstiere herrschen noch grosse Wissenslücken. Es bleibt die Frage offen, was bei möglichen äusseren Einflüssen in der Teratogenese eigentlich Zählereinheit ist: die Missbildungen, das Kind, die Schwangerschaft oder die Mutter [Höpker 1984]?

Häufigkeitszahlen von Missbildungen beruhen überwiegend auf Schätzungen. Die Aussagekraft statistischer Erhebungssysteme (z.B. Register, Todesursachenstatistik, Geburtenstatistik) besitzt oft Schwachstellen und ist auf bestehende Unsicherheiten hin kritisch zu prüfen. In der Anlage und Interpretation von statistischen Erhebungen ergeben sich zahlreiche Unstimmigkeiten (Abschnitt 3.3). Die umfangreiche Erforschung möglicher Teratogene und der Epidemiologie von Missbildungen darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass nach wie vor die Mehrheit aller Missbildungen weder ätiologisch noch pathogenetisch verstanden werden.

4.1.2 Vulnerabilität der Entwicklungsstadien

Die Kenntnis der komplexen normalen Phänogenese des Menschen hat sich auf dem Boden der teratogenen Wirkungen, wie sie die Pränatalpathologie erfasst, erweitert. Das individuelle Leben beginnt im biologischen Sinn mit der Verschmelzung zweier haploider Chromosomensätze mit je 23 Chromosomen, in denen die Instruktion für die Morphogenese enthalten ist. Voraussetzung dafür ist die uneingeschränkte Fähigkeit der Gewebe, die zur Replikation und zum Leben erforderlichen Stoffwechselvorgänge zu realisieren. Unter dem Einfluss genetischer Bedingtheit und unabhängiger hormoneller Steuerung kommt es zu Zellwanderung, Verschie-

bung von Zellverbänden, Degregation von Organanlagen, Differenzierung und Spezialisierung von Zellstrukturen. Die Entwicklung verläuft vom Allgemeinen zum Speziellen, ausgehend von gemeinsamen Merkmalen übergeordneter systematischer Gruppen, die wieder verlorengehen können [Eckes 1977].

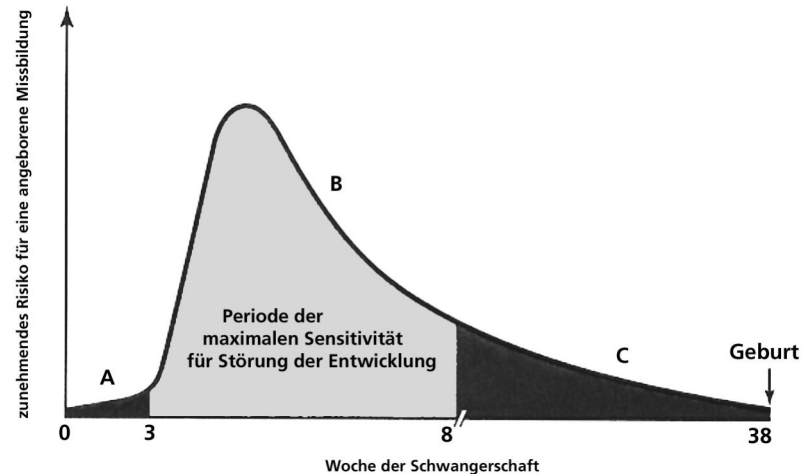


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung des zunehmenden Risiko für Entwicklungsfehler während der Organogenese [Moore 1998].

A: Blastemzeit: Tod des Embryos kann resultieren

B: Embryonalzeit, Organogenese: Entwicklungsfehler des Embryos kann resultieren (z.B. Herzfehler)

*C: Fetalzeit: Wachstum und Ausreifung der Organsysteme: Funktione-
ller Defekt kann resultieren (z.B. geistige Retardierung)*

Je grösser die regionale Zellteilungsaktivität, die Mitosequote, die Stoffwechselaktivität, desto grösser ist die Vulnerabilität. Je ausdifferenzierter die Zelle, desto stabiler ist sie. Je omnipotenter die Zelle, desto grösser ist ihre Fähigkeit zu flexiblen Revision und Reparatur. Diese Verhältnisse erklären das empirische Prinzip der Teratologie, dass gewisse Stadien der Entwicklung vulnerabler sind als andere. Das Bild einer pränatalen Schädigung ist um so uniformer, je undifferenzierter die betroffene Zellstruktur ist.

4.1.3 Ablauf der Gesichtsentwicklung

Der Formenkreis der Lippen- und Gaumenspalten umfasst eine heterogene Gruppe von mindestens 30 ätiologisch und klinisch unterschiedlichen Erscheinungsformen. Die Bezeichnung Lippen- und Gaumenspalte ist deshalb lediglich ein Sammelbegriff, der einer zusätzlichen Charakterisierung bedarf.

Eine Unterscheidung aufgrund der kausalen Genese gelingt selten, da die Ätiologie der Lippen- und Gaumenspalten im allgemeinen ungeklärt und uneinheitlich ist. Einige Spaltformen folgen einem monogenen Erbgang, die meisten Spaltformen entstehen wahrscheinlich auf einer polygenen Grundlage. Intrauterine peristatische Noxen kommen ursächlich in Betracht, selten jedoch als alleiniges auslösendes Moment. Ihre Wirkung wird meistens in Kombination mit einer Polygenie vermutet.

Eine differenzierte Beschreibung der anatomisch involvierten Gebiete zeigt, dass der Ausprägungsgrad zwischen minimalen Normabweichungen, den Minorformen und doppelseitig vollständigen Spalten schwankt. In Abhängigkeit des zugrundeliegenden Modells für die formale

Genese der Spalten, entstanden im Laufe der Zeit verschiedene weitere Charakterisierungen und Unterscheidungen [Töndury 1950].

Ein geschichtlicher Abriss über die nach wie vor diskutierten Modelle zur Genese der Spalten stammt von Andrä [1996]. In embryologischer Hinsicht erfolgt die Festlegung des Bauplanes für den Kopf und Rumpf durch regionalspezifische Induktoren. Nach Spemann (1936) steuern ein Kopf- und ein Rumpf-Schwanz-Organisator die Körperentwicklung des Wirbeltierkeims. Letztlich ist die Frage aber noch offen, ob es nur einen Rumpf- und einen Kopfinduktor gibt. Nach teratologischen Untersuchungen kann vermutet werden, dass für die Kopfentwicklung ein prosenzephaler und rhombenzephaler Organisator verantwortlich sind, die einerseits die Vorderkopf- und andererseits die Hinterkopfregion steuern. Blechschmidt (1982) deutet die Entwicklung derart, dass sich die Differenzierung als ein entwicklungsdynamischer Prozess in morphologisch erkennbaren Stoffwechselzentren vollzieht. Nach Pfeiffer (1974) sind zur morphologischen Erklärung der Kopffehlentwicklung sowohl die Hypothese von Spemann als auch von Blechschmidt anwendbar.

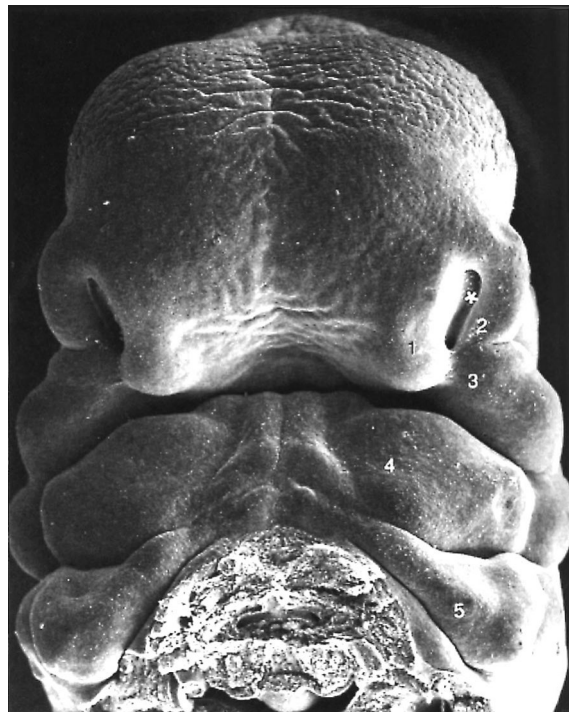


Abbildung 4.2: Frontalansicht des Gesichtes im Carnegie-Stadium 16 (10,5mm) im Rasterelektronenmikroskop. Nasengrube (*) vom medialen Nasenwulst (1), lateralen Nasenwulst (2) und Oberkieferwulst (3) umgrenzt. Die im mittleren Teil horizontal verlaufende Mundspalte geht lateral in die Furche zwischen Oberkieferwulst und Mandibularbogen (4) über. Hyalbogen (5) mit Operculum [Hinrichsen 1990].

Die formale Genese der Lippen- und Gaumenspalten, die den Hauptteil der kraniofazialen Entwicklungsfehler bilden, ist aus der embryologischen Gesichtsentwicklung ableitbar. Die Ansichten über die Art und Weise der Organogenese dieser Gesichtsfehlentwicklung sind in jüngster Zeit häufig korrigiert worden.

Rathke und His (1888) vertraten die Theorie, dass Lippen- und Gaumenspalten als Hemmungsmissbildungen (nach J.F. Meckel d.J.) anzusehen sind. Es unterbleibt demnach durch die Persi-

stanz embryonaler Entwicklungsstadien die Verschmelzung von Gesichtsfortsätzen. Die Spalten würden verdeutlichen, dass Spalten während der embryologischen Entwicklung immer primär angelegt sind. Nach heutigem Wissen trifft dies nur für die isolierten Gaumenspalten zu.

Heute weiss man, dass es keine Gesichtsfortsätze und keine Gesichtsspalten gibt. Es gibt nur Gesichtswülste und mehr oder weniger tief einschneidende Furchen, die durch eine ungleichmässige Mesenchymverteilung unter der Epidermis entstehen. Die Plastik des embryonalen Gesichtes entsteht durch eine ungleichmässige Verteilung des Mesenchyms unter dem Epithel [Töndury 1950]. Die Umbildung des embryonalen Gesichtes erfolgt nicht durch die Verwachsung bestimmter Fortsätze, sondern kommt durch allmähliches Verstreichen der Furchen zustande.

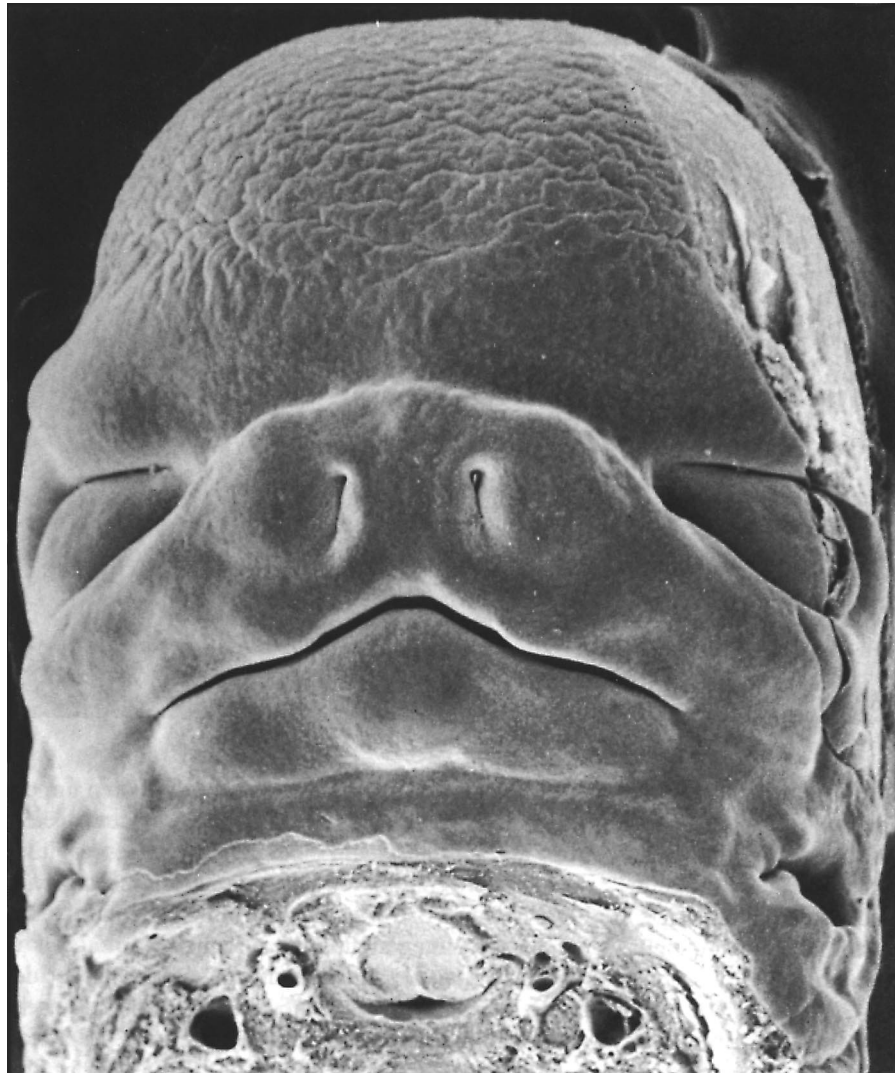


Abbildung 4.3: Gesamtansicht des Gesichtes im Carnegie-Stadium 18 (17,5mm) im Rasterelektronenmikroskop. Gesichtsfurchen verstrichen, Nase und Oberkiefer beginnen prominent zu werden, eine quere Stirn-Nasen-Furche grenzt sich an, Mundspalte seitlich geschlossen. Beachte die Stellung des äusseren Ohres unterhalb des Mandibularbogens [Hinrichsen 1990].

4.1.4 Spalten des sekundären embryonalen Gaumens

- Segel- und Gaumen-Segelspalten

Als Vorläufer des späteren Gaumens bestehen echte Fortsätze, die zu Beginn noch vollständig getrennt sind. Der sekundäre embryonale Gaumen entwickelt sich in der 6. Woche aus den beiden aufeinander zuwachsenden Gaumenfortsätzen der Oberkieferwülste. Ab der 8. Woche kommt es in der Mitte zu Epithelverklebungen und schliesslich zum programmierten Tod der Epithelzellen an der Verschmelzungszone. Die Vereinigung des sekundären Gaumens mit dem unpaarigen primären Gaumen beginnt ab der 9. Entwicklungswoche vorn im Bereich des späteren Foramen Incisivum und schreitet bis zur 12. Woche nach hinten fort (Abbildung 4.8).

Unterbleibt die Vereinigung der paarigen Gaumenfortsätze und der Nasenscheidewand, so entsteht im Laufe des 3. Embryonalmonats (10 bis 12. Woche) eine vollständige oder partielle Gaumenspalte. Dieser Hemmungsprozess kann durch genetische oder exogene Faktoren bestimmt werden. Eine offene Gaumenspalte ist demnach eine primäre Hemmungsmissbildung. Je später der Hemmungsprozess einsetzt, desto häufiger resultieren Mikroformen wie eine Uvula bifida oder eine submuköse Gaumenspalte. Harlfinger [1978 in Andrä 1996] hat acht zum Teil minimale Normabweichungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich als Mikroformen zusammengestellt. Im klinischen Alltag werden folgende Formen beachtet: Lippen- und Kieferkerbe, Verdoppelung und Fehlanlage und Formanomalie eines oberen seitlichen Schneidezahns, submuköse Gaumenspalten und Uvula bifida.

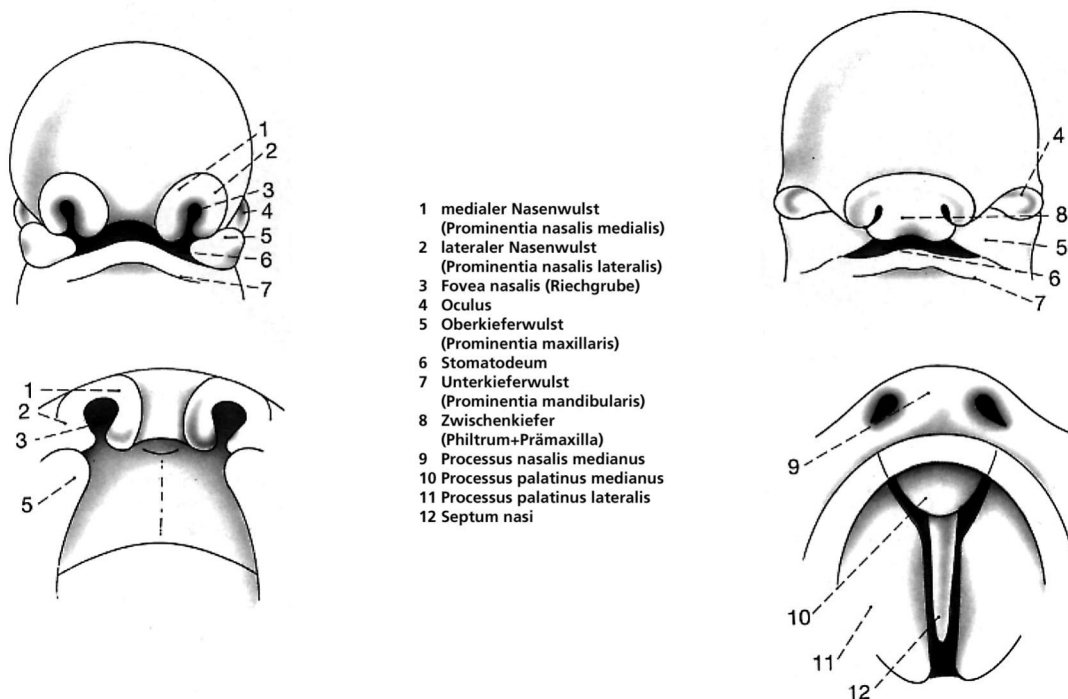


Abbildung 4.4: Entwicklung des primären und sekundären embryonalen Gaumens. Links: 5. Entwicklungswoche. Rechts: 7. Entwicklungswoche. [Lip-pert 1996]

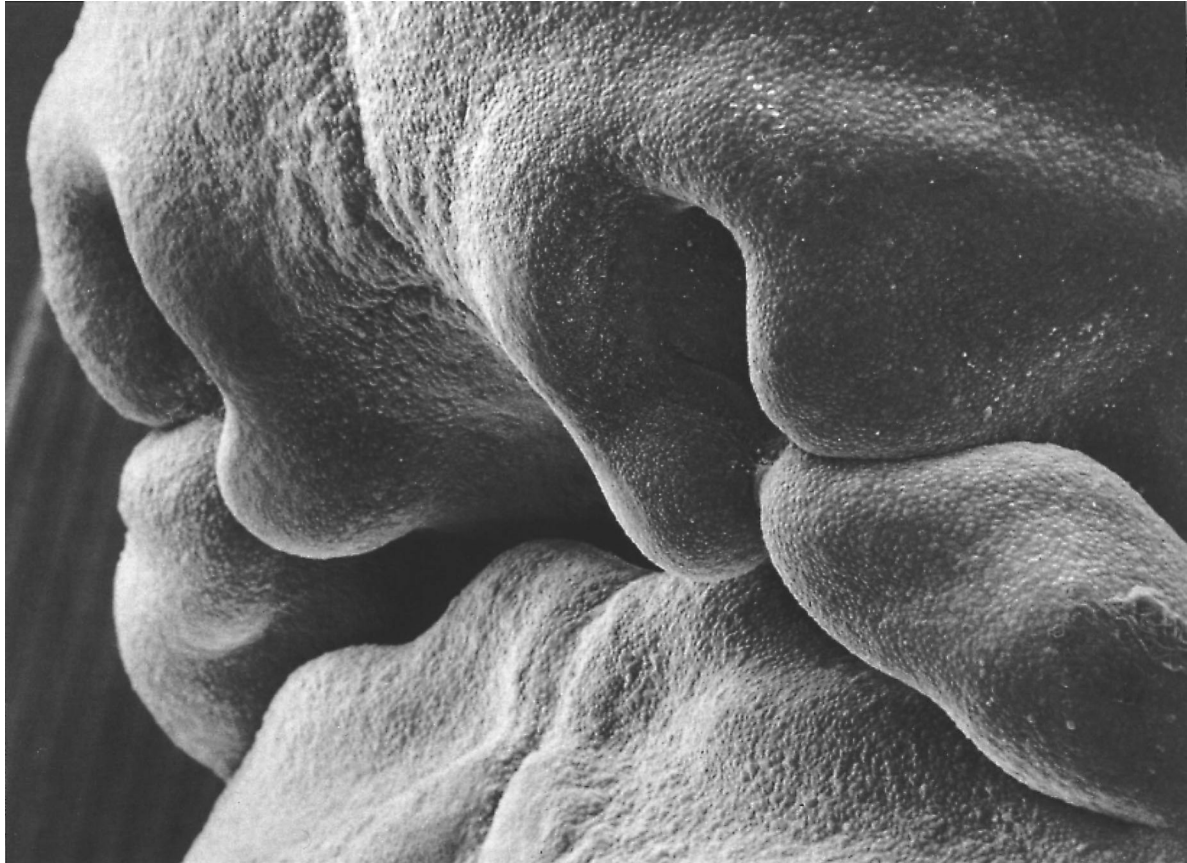


Abbildung 4.5: Mittlere Gesichtsregion eines Embryos im Carnegie-Stadium 17 (11,7mm) in schräger Ventralansicht im Rasterelektronenmikroskop [Hinrichsen 1990].

4.1.5 Spalten des primären embryonalen Gaumens

- **Lippen- und Lippen-Kieferspalten**

Spalten im Bereich des primären embryonalen Gaumens entstehen auf eine eigene Art und Weise. Der primäre embryonale Gaumen wird vom Zwischenkiefersegment der medialen Nasenwülste gebildet (Nr.8 in Abbildung 4.4). In der 6. und 7. Embryonalwoche bildet sich das Zwischenkiefersegment durch die Verschmelzung der beiden medialen Nasenwülste. Aus dem Zwischenkiefersegment gehen der mittlere Anteil der Oberlippe, der die Schneidezähne tragende Teil des Oberkiefers und der primäre embryonale Gaumen hervor. Aus dem Oberkieferwulst, der am lateralen Nasenwulst vorbeiwächst und sich mit dem medialen Nasenwulst vereinigt, werden die seitlichen Anteile der Oberlippe und des Oberkiefers sowie später der sekundäre embryonale Gaumen gebildet.

Der kritische Zeitpunkt für die Entstehung der Lippen- und Lippen-Kieferspalten liegt zwischen der 5. und 7. Embryonalwoche. Lippen- und Lippen-Kieferspalten entstehen nach Starck (1975) in der 5. bis 6. Embryonalwoche entweder primär, wenn die Verschmelzung von Nasen- und Oberkieferwülsten ausbleibt, oder sekundär durch Einreißen der epithelialen Verschmelzungsnäht. Auch nach Töndury (1955) können Entwicklungsstörungen, die zu Lippen-, und Lippen-Kieferspalten führen, von primärer oder sekundärer Art sein. Die meisten Autoren halten sowohl die primäre, wie auch die sekundäre Entstehung von Lippen- und Lippen-Kieferspalten für möglich [Töndury 1955, Starck 1975; in Andrä 1996].

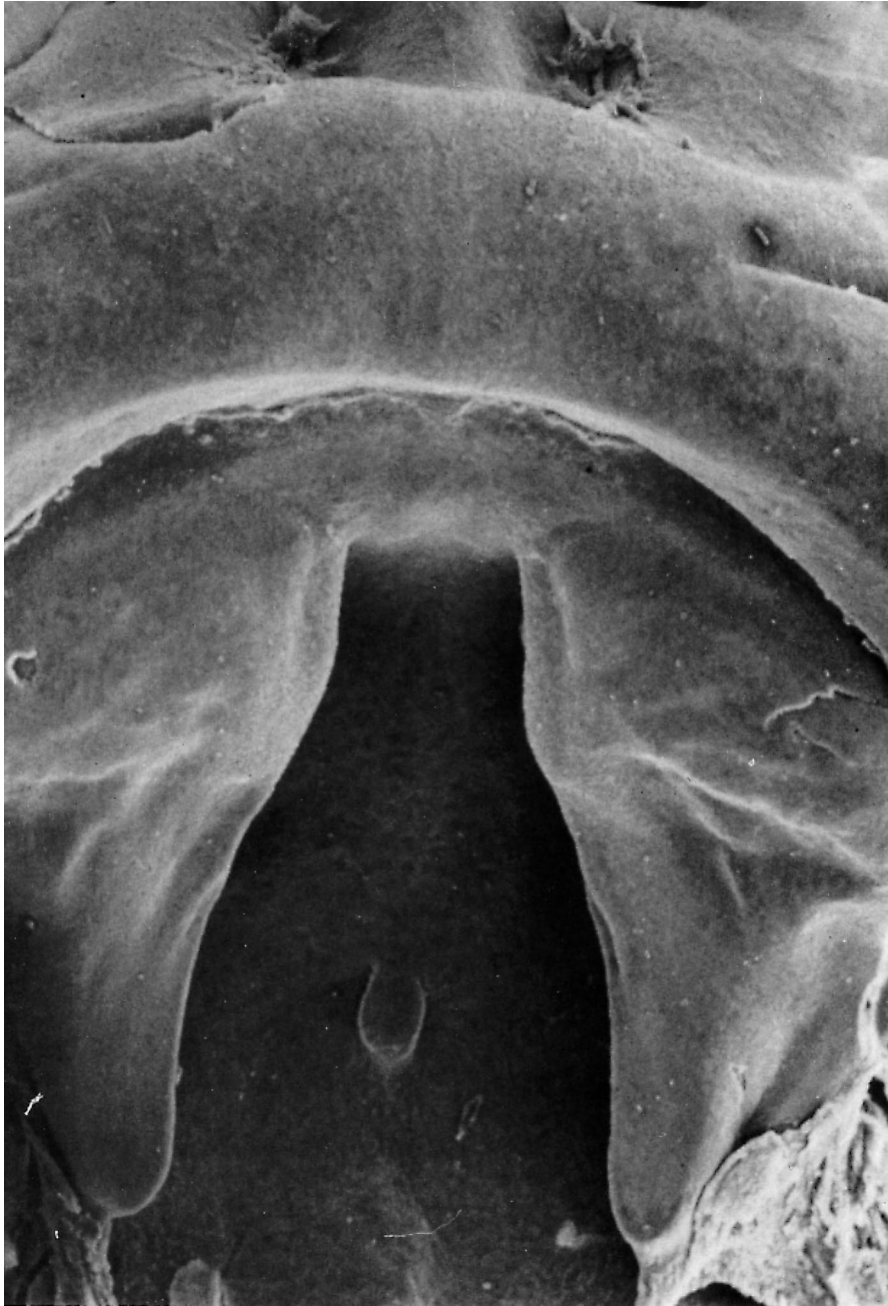


Abbildung 4.6: Primärer embryonaler Gaumen und Vorderrand der sekundären Gaumenwülste schon vereinigt, Gaumenwülste transversal stehend und aufeinander zuwachsend. Beginn der Bildung des sekundären embryonalen Gaumens im Carnegie-Stadium 22 (26mm) im Raster-elektronenmikroskop [Hinrichsen 1990].

Eine primär entstehende Spalte ist die Folge einer fehlenden oder mangelhaften Ausbildung der Hochstetterschen Epithelmauer [Hochstetter 1944 in Töndury 1950]. Diese Epithelmauer entsteht durch das Aneinanderlegen von medialem und lateralem Nasenwulst. Unterbleibt dieser Entwicklungsschritt, weil vor allem der laterale Nasenwulst mangelhaft mitwächst, so entsteht primär eine Spalte. Nach dieser Hypothese wäre eine Lippen- und Lippen-Kieferspalt ebenfalls als Hemmungsmisbildung zu deuten.

Sekundär entstehen Lippen- und Lippen-Kieferspalten, wenn die Epithelmauer nicht oder nur unvollständig von Mesenchym durchwachsen wird. Durch das weitere Gesichtswachstum kommt es zur vollständigen oder partiellen Trennung des Epithels und damit zur Spaltbildung.

Aus der Vielfalt der Vorgänge während der Fusion und Verstreichung der Gesichtswülste und -furchen ergibt sich, dass es keine einfache und einheitliche Erklärung für die Spaltbildungen im Gesichtsbereich gibt. Hingegen lässt sich aus dem genaueren Zeitablauf der Gesichtsentwicklung ein zeitliches Bildungsmuster ableiten, das mit dem möglichen Schädigungszeitpunkt und -ablauf in Beziehung gebracht werden kann (Abbildung A.12) [Pfeifer 1968 in Hinrichsen 1990]. Alle formalgenetischen Merkmale einseitiger Lippen- und Lippen-Kieferspalten werden im Sinne einer teratologischen Reihe angeordnet. Es zeigt sich ein Abfallen der Reihe vom individuellen Optimum der Nasenbodenentwicklung bis zu primär breiten Spalten. Die Abhängigkeit des Verschlusses des sekundären embryologischen Gaumens von der gestörten Nasenbodenentwicklung wird verdeutlicht: Je früher die Lippen-Kieferspalte klafft, um so wahrscheinlicher folgt eine Gaumenspalte, weil das Nasenseptum und die Gaumenfortsätze nicht mehr zusammentreffen können.

4.1.6 Lippen- und Gaumenspalten bei Mehrfachmissbildungen

Isolierte Gaumenspalten sind häufiger mit anderen und zumeist auch schwereren Entwicklungsfehlern kombiniert, als Lippen- und Lippen-Gaumenspalten [Emanuel 1973]. Gaumenspalten werden oft als obligates oder fakultatives Merkmal bei Syndromen und Phänotypen beobachtet. Insgesamt sind heute über 140 Syndrome bekannt, bei denen Lippen- und Gaumenspalten obligat oder fakultativ als Symptom vorkommen [Goodman 1983, Tewfik 1997]. Die Häufigkeit zusätzlicher Missbildungen bewegt sich bei Lippenspalten zwischen 5 und 10%, bei Lippen-Gaumenspalten zwischen 10 und 20% und bei isolierten Gaumenspalten zwischen 20 und 40% [Lilius 1992] (Tabelle A.5).

Als Begleitmissbildungen werden vorwiegend Defekte des Zentralnervensystems, der Extremitäten, der Augen und des Herzens beobachtet [Calzolari 1988, Milerad 1997]. Die Häufigkeitsangaben von Begleitmissbildungen schwanken in der Literatur erheblich. Die Ursache dafür liegt unter anderem in der unterschiedlichen Herkunft der Mitteilungen [Lilius 1992]. In Kinderkliniken werden aufgrund umfangreicher diagnostischer Massnahmen, der langen Beobachtungszeit und der in Todesfällen angestrebten Obduktion mehr Begleitmissbildungen aufgedeckt. Operative Kliniken geben einen geringeren Anteil von Begleitmissbildungen an. Einige Autoren beziehen alle Totgeburten in ihre Statistiken ein, andere berücksichtigen nur Lebendgeborene, weshalb Angaben schwer vergleichbar sind [Christensen 1992]. Die Abgrenzung morphologischer Variationen gegenüber Entwicklungsfehlern ist uneinheitlich und namentlich bei schwacher Merkmalsausprägung schwierig.

4.2 Begriffliche Grundlagen

4.2.1 Nomenklatur der Lippen- und Gaumenspalten

Im englischsprachigen Raum werden die Begriffe "cleft lip" und "cleft palate" verwendet. Die Bezeichnung "cleft lip" steht für Spaltbildungen des primären embryonalen Gaumens, aus dem sich die Oberlippe, der Oberkieferbogen und der Zwischenkieferknochen (Prämaxilla, Os incisivum) entwickeln. Unter "cleft palate" werden die Spaltbildungen des sekundären embryonalen Gaumens, der den Gaumen und das Segel ausbildet, zusammengefasst. Auch in der deutschen Sprache scheint der Begriff Lippenspalte und Gaumenspalte für den allgemeinen Gebrauch auszureichen [Honigmann 1998]. Um die unterschiedlichen funktionellen Aufgaben

der vier anatomischen Spaltabschnitte sowie das operative Vorgehen in diesen Spaltabschnitten zu beschreiben oder hervorzuheben, bietet sich der genauere Begriff der Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalte an.

Aufgrund der Ergebnisse seiner umfangreichen epidemiologischen Studie an 703 dänischen Spaltträgern kam Fogh-Andersen zur Erkenntnis, dass die Vererbung als wichtigster ätiologischer Faktor in der kausalen Genese der Lippen- und Gaumenspalten anzusehen ist [Fogh-Andersen 1942a in Christensen 1994]. Eine Analyse der Stammbäume machte deutlich, dass Lippen- und Lippen-Kieferspalten mit oder ohne Gaumenspalten (Typ 1 nach Fogh-Andersen) sowie isolierte Gaumenspalten (Typ 2 nach Fogh-Andersen) in genetischer Hinsicht zwei voneinander unabhängige Fehlbildungstypen sein müssen. Diese Differenzierung in genetisch getrennte Entitäten ist in den Folgejahren weitgehend anerkannt worden und hat sich in seiner Anwendung durchgesetzt. Insbesondere bei epidemiologischen Studien findet sich eine konsequente Unterscheidung dieser beiden Gruppen von Spaltbildungen [Emanuel 1973, Saxén 1975, Andrä 1996, Tolarova 1998].

Ein Klassifikationssystem sollte idealerweise jede Form der Lippen- und Gaumenspalten mit einem einfachen Ausdruck genau beschreiben und kategorisieren. Die Einteilungen sollte allen beteiligten Fachpersonen gleichermaßen dienlich sein und sowohl den Wünschen des Grundlagenforschers wie auch des Klinikers Rechnung tragen.

Viele verschiedene Einteilungen wurden in den vergangenen 70 Jahren vorgeschlagen, nur wenige erlangten eine weite Verbreitung in ihrer Anwendung [Davis 1922, Veau 1931, Fogh-Andersen 1942b, Kernahan 1958; in Tewfik 1997]. Die frühere Klassifikation nach Davis und Richie (1922) und Veau (1931) basierte auf chirurgisch-anatomischen Befunden. Das verbesserte Verständnis der embryologischen Grundlagen der Lippen- und Gaumenspalten wurde in den folgenden Jahren in die neuen Systeme miteinbezogen [Whitaker 1981].

Seit 1967 wird ein Einteilungsprinzip anerkannt, das embryologische Gesichtspunkte mit einer topographisch-anatomischen Untergliederung kombiniert. Der 4. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Plastische- und Wiederherstellungschirurgie verabschiedete in Rom 1967 eine Klassifikation, die auf den früheren Einteilungsprinzipien von Fogh-Andersen (1942) und Kernahan und Stark (1958) basiert. Dieser Klassifikation wurde eine embryologische Haupt- und eine anatomische Untergliederung zugrunde gelegt, da die Entstehungsweise und klinische Manifestation der Lippen- und Gaumenspalten nur aus der Entwicklungsgeschichte heraus verständlich wird:

Internationale Klassifikation der Lippen- und Gaumenspalten (Rom 1967)

- Gruppe 1 (cleft lip, Lippenspalten, Typ 1 nach Fogh-Andersen)
Spaltformen des (vorderen) primären embryonalen Gaumens:
 - Lippe rechts und/oder links
 - Kiefer rechts und/oder links
- Gruppe 2: (cleft lip and palate, Lippen-Gaumenspalten, Typ 1 nach Fogh-Andersen)
Spaltformen des primären und sekundären embryonalen Gaumens:
 - Lippe rechts und/oder links
 - Kiefer rechts und/oder links
 - harter Gaumen rechts und/oder links
 - weicher Gaumen median

- Gruppe 3: (cleft palate, Gaumenspalten, Typ 2 nach Fogh-Andersen)
Spaltformen des (hinteren) sekundären embryonalen Gaumens:
 - harter Gaumen rechts und/oder links
 - weicher Gaumen median
- Gruppe 4: (rare clefts, seltene Gesichtsspalten)
 - mediane Spalten mit oder ohne Hypoplasie (Aplasie) der Prämaxilla
 - schräge Gesichtsspalten (oroorbital)
 - quere Gesichtsspalten (oroaurikulär)
 - Spalten der Unterlippe, der Nase oder andere seltene Spalten

Koch (1966) nahm die Unterteilung und Kurzbezeichnung der möglichen vier betroffenen topographischen Regionen vor: Lippe (L), Kiefer (K), Gaumen (G), Segel (S). Darüber hinaus empfahl er eine Gradeinteilung für das Ausmass jeder Spaltform und bezeichnete die Ausdehnung der jeweiligen Spalte mit den arabischen Ziffern 1, 2 und 3. Submuköse und subkutane Spalten wurden gemäss ihrer Ausdehnung durch römische Ziffern von I bis III gekennzeichnet.

Bis auf die Graduierung für die Ausdehnung einer Spalte, die, abgesehen von den vollständigen Formen, ohnehin der subjektiven Beurteilung unterliegt, sind kaum nennenswerte Unterschiede zwischen der Thallwitzer-Nomenklatur und der internationalen Klassifikation von Rom (1967) erkennbar, die in der Gruppe 3 ebenfalls den harten und weichen Gaumen trennt. Da die Thallwitzer-Nomenklatur nicht die Verbreitung gefunden hat wie die internationale Klassifikation, erschwert ihre Verwendung den wissenschaftlichen Vergleich unter den Kliniken.

Am Spaltzentrum in Basel wird ein Diagnoseschema verwendet, das sich von der Thallwitzer-Nomenklatur ableitet [Honigmann 1998]. Für die statistischen Auswertungen der vorliegenden Arbeit wurden jedoch die Diagnosegruppen der internationalen Klassifikation von Rom (1967) angewendet.

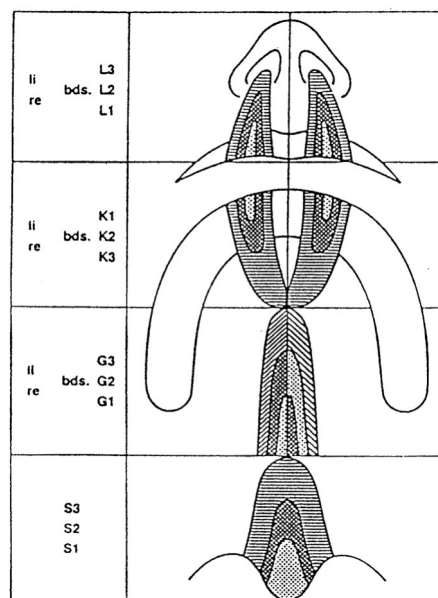


Abbildung 4.7: Diagnoseschema nach Koch (1966), Thallwitzer-Nomenklatur [Honigmann 1998].

4.2.2 Erscheinungsformen der Lippen- und Gaumenspalten

Das äussere Erscheinungsbild der Lippen- und Gaumenspalten ist so mannigfaltig, dass mindestens 30 verschiedene Erscheinungsformen unterschieden werden [Andrä 1996]. Dieser ungewöhnliche Formenreichtum umfasst alle Ausprägungsgrade, von Mikrosymptomen über partielle Spalten bis hin zu vollständigen doppelseitigen Lippen-Gaumenspalten unterschiedlichen Schweregrades.

Alle Formen sind aus den embryologischen Entwicklungsvorgängen ableitbar. Grundlage dazu bildet die zeitlich aufeinanderfolgende Bildung des primären und sekundären embryonalen Gaumens. Dabei schreiten die Verschmelzungsvorgänge jeweils vom Foramen Incisivum in entgegengesetzte Richtungen fort. Findet die Verschmelzung der beteiligten Strukturen nicht statt oder wird diese gestört, verbleibt der noch unvereinigte Teil des primären oder sekundären embryonalen Gaumens als Spalte.

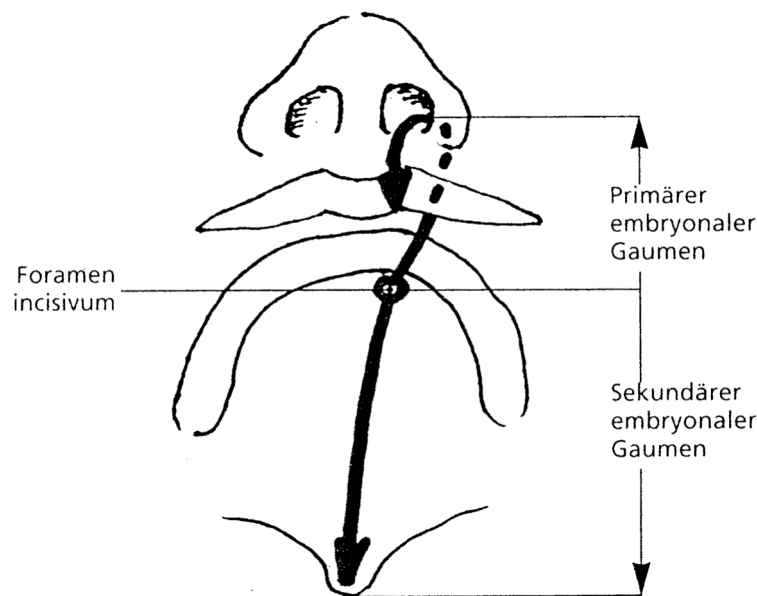


Abbildung 4.8: Verschmelzungswege im primären und sekundären embryonalen Gaumen [Honigmann 1998].

Spalten können ein- oder doppelseitig sowie partiell oder vollständig sein. Die einzelnen Formen werden von Andrä [1996] wie folgt beschrieben.

Die einseitigen partiellen Lippenspalten manifestieren sich als Kerben im Lippenrot und Lippenweiss. Bei einseitigen vollständigen Lippenspalten ist die Vereinigung des Nasenflügelansatzes mit dem Nasenseptum unterblieben. In der Folge ist die gesamte Lippe bis in den Naseneingang getrennt und das Lippenrot strahlt bogenförmig in das seitliche Oberlippengewebe ein.

Bei einseitigen vollständigen Lippen-Gaumenspalten, die am häufigsten vorkommen, sind Lippe, Kiefer, Gaumen und Segel gespalten, so dass der gesamte knöcherne Nasenboden auf der Spaltseite fehlt.

Die doppelseitigen partiellen und vollständigen Lippenspalten gleichen in ihrer Erscheinung den einseitigen Spalten. Die Oberlippe ist durch die doppelte Spaltung dreigeteilt, wobei der mittlere Anteil dem Zwischenkieferabschnitt entspricht. Ein- und doppelseitige vollständige Spalten des primären embryonalen Gaumens (Lippen- und Lippen-Kieferspalten) sind insge-

samt selten. Bei ihnen ist der zumeist erheblich deformierte Alveolarfortsatz bis zum Foramen incisivum gespalten und der vordere Nasenbodenanteil fehlt. Der Zwischenkiefer ist isoliert und nur am Nasenseptum und Vomer fixiert.

Bei doppelseitigen vollständigen Lippen-Gaumenspalten, die zu den schwersten Gesichtsfehlbildungen zählen, fehlt auf beiden Seiten der gesamte knöcherne Nasenboden. Der isoliert stehende Zwischenkiefer, der vom Vomer mit dem Nasenseptum getragen wird, kann beweglich sein und weit vor dem Alveolarfortsatz, der ihm keinen Platz zur regelrechten Eingliederung bietet, stehen. Der Zwischenkiefer variiert in seiner Grösse, die von der Anzahl der vorhandenen Zahnanlagen abhängt.

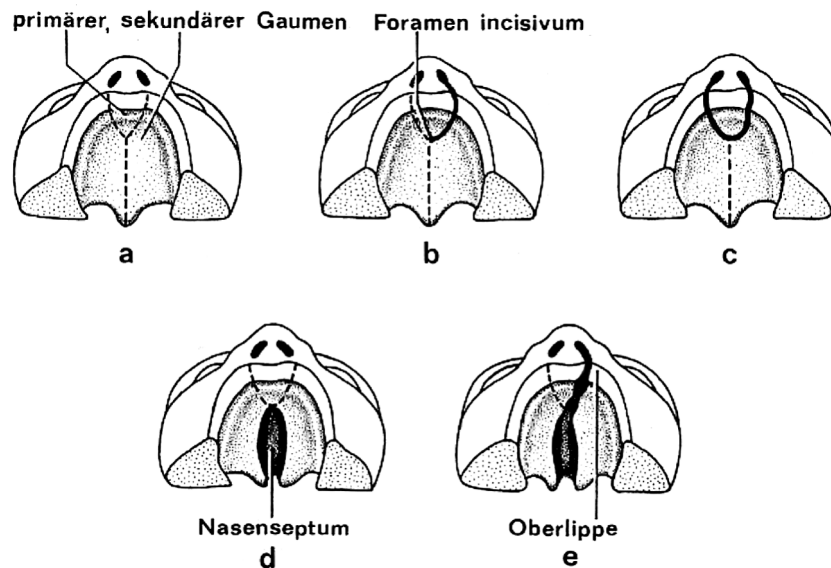


Abbildung 4.9: mögliche Formen von Spaltbildungen. Endform entsprechend der defektiven Verschmelzung des primären und oder sekundären embryonalen Gaumens [Schumacher 1993].
a: Normaler Zustand
b: Einseitige vollständige Lippen- und Kieferspalte (primärer Gaumen)
c: Doppelseitige vollständige Lippen- und Kieferspalte (primärer Gaumen)
d: Doppelseitige vollständige Gaumen- und Segelspalte (sekundärer Gaumen)
e: Einseitige vollständige Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalte (primärer und sekundärer Gaumen)

Bei den vollständigen Gaumenspalten, die hinter dem Zwischenkiefer beginnen, ist das Segel stets mitgespalten. Die partiellen Formen beginnen irgendwo zwischen dem Foramen Incisivum und der Uvula. Isolierte Gaumenspalten treten im Bereich des Gaumens immer doppelseitig auf, so dass bei der Betrachtung vom Mund her der in der Mitte stehende Vomer sichtbar wird.

In einigen Fällen ist lediglich die Segelmuskulatur gespalten. Der Ausprägungsgrad reicht von der Uvula bifida bis zur Spaltung des gesamten Segels. Segelspalten können sich auch im Bereich des harten Gaumens submukös fortsetzen, so dass der Knochendefekt lediglich von einer Schleimhautduplikatur gedeckt wird.

4.2.3 Einteilung und Nomenklatur von Entwicklungsfehlern

Problematik der Klassifikation der Entwicklungsfehler

Der Norm der Organogenese (Eumorphie), einschliesslich ihrer als zulässig angesehenen Streuung der Variation, steht die angeborene Abnormität (Dysmorphie) gegenüber. Zwischen diesen Bereichen kann es zu Überschneidungen kommen. Zwischen Norm, Variation und Abnormität liegen willkürlich gesetzte Grenzen.

Der statistische Normbegriff lässt eine willkürlich bemessene Abweichung vom arithmetischen Mittel zu. Der statistische Normbegriff, so geeignet er für quantitative Merkmale ist, ist hingegen nicht geeignet, "Gesundheit" als qualitatives Merkmal zu definieren. Eine Fülle von Extremvarianten und Anomalien, wie Störung des Farbsehens, Fehlsichtigkeit, überzählige Rippen, Mamillen, Zehen, also objektive Normabweichungen, brauchen keine Einschränkung des Wohlbefindens zu bedeuten und können hinsichtlich ihres Krankheitswertes in biologischem Sinne als "gesund" klassifiziert werden [Eckes 1977].

Leichte Abweichungen von der Norm, die ohne Krankheitswert sind, könnten dementsprechend als Varianten, oder Extremvarianten bezeichnet werden. Eine mögliche graduelle Unterteilung zwischen Eumorphie und Dysmorphie kann sich wie folgt gliedern: Norm - Variation - Extremvariante - Anomalie - Missbildung - subletale Maximalform - Letalform [Eckes 1977].

Eine befriedigende Definition des Begriffes Missbildung müsste die Resultate unterschiedlicher pränataler Vorgänge (misslungene Bildung, Zerstörung gelungener Bildung), verschiedener Ursachen (infektiös, physikalisch, chemisch, immunologisch) und verschiedener Entwicklungsstadien (Gametogenese, Blastogenese, Embryogenese, Fetogenese) berücksichtigen. Dabei dürften keine Begriffe verwendet werden, deren Definitionen erneut auf Schwierigkeiten stossen (z.B. abnorm, kongenital) [Schaller 1977]. Eine allgemein anerkannte Definition des Begriffes Missbildung scheint demnach unmöglich zu sein.

Kalter [1998] ist entsprechend der Ansicht, dass man sich nach wie vor der Aussage von Neel (1958) anschliessen kann, wonach "keine vollständig befriedigende Klassifikation der kongenitalen Missbildung bisher konstruiert werden konnte".

Missbildungen können unter drei Gesichtspunkten beurteilt werden: nach ihrer Ursache, Pathogenese und Gestalt.

Alle drei Kriterien haben individuelle Schwächen [Kalter 1998]. Zusätzlich wird den klar definierten Begriffen, durch eine sprachlich nachlässige Verwendung, ihre Eindeutigkeit entzogen, was zur Unklarheiten führt. Es muss konsequent zwischen Ursache und Pathogenese unterschieden werden. Opitz [1994] bemängelt, dass vor allem im angelsächsischen Schrifttum der Begriff der Ätiologie nicht nur dazu verwendet wird, um auf die Ursache sondern fälschlicherweise auch um auf die Pathogenese Bezug zu nehmen. Durch die Begriffe der formalen Genese (Pathogenese) und kausalen Genese (Ätiologie) werden solche Zweideutigkeiten vermieden.

- Versuche, Missbildungen nach ihrer kausalen Genese einzuteilen, werden gehemmt, da das Erscheinungsbild einer Missbildung meist wenig Anhaltspunkte für deren Ursache liefert. Die relativ begrenzte Zahl endgültiger Formen verdeckt möglicherweise eine Diversität individueller Missbildungen und Ursachen.
- Klassifikationen der Missbildungen nach ihrer formalen Genese sind zweifelhaft, da sie sich meist nur auf Vermutungen und Modelle abstützen, die verschiedene Wege der Entstehung von Missbildungen beschreiben. Die Kategorien beschreiben vermutete Prozesse oder statistische Entitäten.

- Die Bedeutung der Einteilung der Missbildungen nach ihrer Gestalt wird in besonderem Masse bei epidemiologischen Studien augenfällig. Eine klar definierte Einteilung nach der Form der Missbildung ist in solchen Fällen unerlässlich. Das Ziel, Ursachen aufzuspüren, kann nur dann erreicht werden, wenn durch die Bezeichnung der untersuchten Form diese auch eindeutig beschrieben wird. Es stellt sich die Frage, welche Formen von Entwicklungsfehlern im konkreten Fall als Missbildungen gelten.

Verbreitete Klassifikation der Entwicklungsfehler

Bezüglich der Klassifikation von kongenitalen Missbildungen bestand jahrzehntelang Uneinigkeit. 1982 empfahlen Spranger et al. ein pathogenetisch orientiertes und nach klinisch-praktischen Gesichtspunkten ausgerichtetes Einteilungsprinzip, das allgemein Anerkennung fand [Goodman 1983, Khoury 1994b, Andrä 1996, Tewfik 1997]. Gemäss allen bislang bekannten ätiologischen Faktoren werden in diesem System die unterschiedlichen kongenitalen Defekte exakt definiert und charakterisiert. Eine Entwicklungsstörung kann sich demnach als Fehlbildung, Disruption, Deformation oder Dysplasie manifestieren, denen eine morphologische Fehlentwicklung unterschiedlicher Ätiologie zugrunde liegt:

- **Fehlbildung (engl. malformation)**

Eine Fehlbildung ist ein morphologischer Defekt eines Organs, Organteils oder einer Körperregion, der aufgrund einer endogen festgelegten anormalen Entwicklung entsteht.

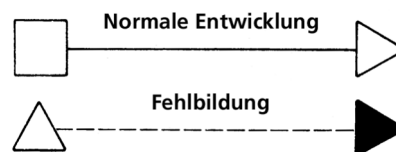


Abbildung 4.10: Normale Entwicklung und Fehlbildung [Spranger 1982 in Goodman 1983]

Endogen impliziert, dass bereits das Entwicklungspotential im Ursprung (genetisches Programm, Anlage, Primordium) anormal ist. Von den meisten Fehlbildungen wird angenommen, dass sie Defekte eines Entwicklungsfeldes darstellen. Ein Entwicklungsfeld (morphogenetisches Feld) ist eine Region des Embryos, die als koordinierte Einheit auf embryologische Wechselwirkungen reagiert. Es resultieren komplexe Defekte bzw. Defekte mehrerer anatomischer Strukturen.

Beispiel: isolierte monogene Lippen-Gaumenspalten; Lippen-Gaumenspalten beim Patau-Syndrom.

- **Disruption (engl. disruption)**

Eine Disruption ist ein morphologischer Defekt eines Organs, Organteils oder einer Körperregion, der aufgrund einer exogenen Störung des ursprünglich normalen Entwicklungsprozesses entsteht. Der normale Entwicklungsprozess wird unterbrochen.



Abbildung 4.11: Disruption [Spranger 1982 in Goodman 1983]

Eine Disruption kann nicht ererbt sein, aber Erbfaktoren können für eine Disruption prädisponieren und deren Verlauf beeinflussen. Morphologisch sind die Defekte der Disruptionen mit denen der Fehlbildungen vergleichbar. Alle morphologischen Defekte aufgrund von Teratogenen sind als Disruptionen zu bezeichnen. Das Gros aller Lippen- und Gaumenspalten ist die Folge einer Disruption. Der Begriff der Disruption entspricht dem der sekundären Fehlbildung in der älteren Literatur.

Beispiel: Lippen- und Gaumenspalten nach Kortikosteroiden.

- **Deformation (engl. deformation)**

Eine Deformation ist eine anomale Form, Gestalt oder Stellung eines Körperteils, die durch mechanische Kräfte ausgelöst wird und sowohl exogen als auch endogen bedingt sein kann.

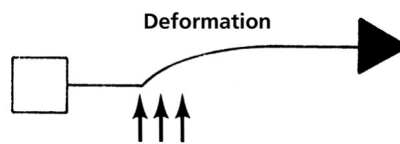


Abbildung 4.12: Deformation [Spranger 1982 in Goodman 1983]

Eine endogen verursachte Kraft entsteht beispielsweise durch gewisse Defekte des Zentralnervensystems (z.B. Myelomenigozele). Es kommt zu funktionellen Störungen, die zu Deformitäten führen können. Eine exogen verursachte Kraft liegt beispielsweise bei intrauteriner Kompression infolge eines Oligohydramnions vor. Es kann zu einem Pes equinovarus kommen.

Beispiel: Lippen- und Gaumenspalten nach Amnion-Schnürfurchen.

- **Dysplasie (engl. dysplasia)**

Die Dysplasie ist eine anomale Zellgewebsorganisation, die das Ergebnis einer genetischen oder exogenen (disruptiven) Störung ist.

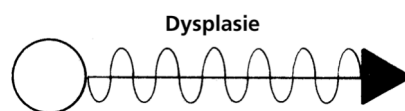


Abbildung 4.13: Dysplasie [Spranger 1982 in Goodman 1983]

Dysplasie ist der Prozess und das Resultat der Dishistogenese. Alle Defekte aufgrund fehlerhafter Histogenese können als Dysplasie bezeichnet werden. Die Dysplasie ist bezüglich der kausalen Genese unspezifisch. Es kommt oft zur Dysplasie mehrerer Organe, erklärbar je nach Störung die den Zellen der Dysplasie zugrundeliegt.

Beispiel: Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom, kongenitale ektodermale Dysplasie.

Allgemeiner Begriff der angeborenen Entwicklungsfehler

Zur allgemeinen Kennzeichnung eines Zustandes, der bei der Geburt von der Norm abweicht, und dem eine pränatale Entwicklungsstörung zugrundeliegt, wird oft eine Reihe von Begriffen synonym verwendet. Die Begriffe Fehlbildung, Disruption, Deformation und Dysplasie sollten jedoch nur für Fälle verwendet werden, die den entsprechenden Definitionen genügen.

Insbesondere der Begriff der Fehlbildung wird im deutschen zunehmend als Begriff einer beliebigen Fehlentwicklung, für die ein pränataler Beginn geltend gemacht werden kann, verwendet und ersetzt dadurch den generellen Begriff der Missbildung. Die Verwendung des Missbildungsbegriffes wird zunehmend vermieden [Pschyrembel 1994], da er einen entwertenden Charakter besitzt und von altersher behaftet ist mit dem Nimbus prophylaktischer und therapeutischer Hoffnungslosigkeit [Eckes 1977].

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff der Fehlbildung nur im definierten, engeren Sinne verwendet. Zur generellen Bezeichnungen von Defekten wurde deshalb am Ausdruck der Missbildung festgehalten und zusammen mit den Ausdrücken Entwicklungsfehler und Fehlentwicklung synonym verwendet.

Bei der wörtlichen Übersetzung gewisser deutscher und englischer Ausdrücke verändert sich ihre Bedeutung. Eine "congenital anomaly" ist "any deviation from the normal, especially a congenital or developmental defect" [Oxford 1998], demnach ein Entwicklungsfehler im Allgemeinen. Eine angeborene Anomalie beschreibt dagegen im Speziellen eine "geringgradige Entwicklungsstörung" [Pschyrembel 1994].

4.2.4 Einteilung und Nomenklatur von Mehrfachmissbildungen

In vielen Situationen werden mehrere Entwicklungsfehler gemeinsam angetroffen. Der Epidemiologe und klinische Genetiker ist in besonderem Masse am Verständnis und an der Beschreibung möglicher Vorgänge und Zusammenhänge interessiert. Auf die Frage, was sich hinter einer bestimmten Kombination von Entwicklungsfehlern verbirgt, findet sich auch heute oft keine Antwort [Gruber 1934, Günther 1948, Kalter 1998]. Trotz molekulargenetischer Erkenntnisse über Missbildungskombinationen bleibt die klinische Genetik unentbehrlich [Méhes 1996]. Um eine effektive Zusammenarbeit aller auf dem Gebiet tätigen Personen zu gewährleisten, ist eine gut verständliche und kompatible Terminologie zur Beschreibung von Mehrfachmissbildungen (multiple congenital anomalies) wichtig.

In Abhängigkeit des gegenwärtigen Wissenstandes und damit des "state of the art of dysmorphology" [Hall 1993] entstanden mehrere Entitäten von Mehrfachmissbildungen. Die Begriffe beziehen sich auf eine bekannte oder vermutete Ursache oder Pathogenese. Einige der Modelle, die Mehrfachmissbildungen beschreiben, beruhen nur auf Vermutungen. Der klinische Einzelfall ist oft nicht mit Sicherheit einzuordnen. Inwieweit solche Einteilungen zum Verständnis von Ursache und Pathogenese beitragen ist umstritten [Khouri 1994b, Lubinsky 1994, Opitz 1994]. Die Verwendung von Begriffen darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass Ursache und Pathogenese meist unbekannt sind. Folgende Klassen von Mehrfachmissbildungen sind in ihrer Anwendung weit verbreitet:

- **Defekt des polytopen Entwicklungsfeldes (engl. polytopic field defect)**

Der Defekt des polytopen Entwicklungsfeldes ist ein Muster von Missbildungen, das aus der Störung eines einzelnen Entwicklungsfeldes hervorgeht (Abschnitt 4.3.2).

- **Sequenz (engl. sequence)**

Die Sequenz ist ein Muster von multiplen Missbildungen, die von einem einzelnen bekannten oder vermuteten strukturellen Defekt abstammen oder durch einen mechanischen Faktor verursacht werden.

- **Syndrom (engl. syndrom)**

Das Syndrom ist ein Muster von multiplen Missbildungen, von denen angenommen wird, dass sie pathogenetisch verwandt sind und die nach gegenwärtigem Wissen keine Sequenz und kein Defekt eines polytopen Entwicklungsfeldes darstellen. Dem Syndrom liegt eine

einzelne Ursache zugrunde (z.B. Trisomie 21). Der Begriff Syndrom sollte nur im Zusammenhang mit einer bekannten Ursache verwendet werden [Khoury 1994b].

- **Phänotyp (engl. phenotyp)**

Syndrome entstehen aufgrund einer einzelnen, bekannten Ursache (chromosomal, monogener Defekt, äussere Ursache). Damit müssen Syndrome, die bis anhin über das klinische Bild oder die formale Genese definierte wurden, neu als Phänotypen bezeichnet werden.

- **Assoziation (engl. association)**

Es tritt bei zwei oder mehr Individuen ohne Zufall die gleiche Mehrfachmissbildung auf, die nach gegenwärtigem Wissen keine Sequenz, kein Defekt eines polytopen Entwicklungsfeldes und kein Syndrom ist.

- **additives Missbildungsmuster (engl. additive congenital anomaly pattern)**

Die Kombination von kongenitalen Missbildungen unterschiedlicher parentaler Herkunft in einem Patienten wird als additives Muster bezeichnet. Die vorliegenden Missbildungen haben eine bekannte Ursache, sind jedoch nicht zwingend hereditär (z.B. ein Neugeborenes mit einer Spina bifida und Polydaktylie, dessen Vater eine isolierte Polydaktylie hat und deren Mutter während der Schwangerschaft Valproinsäure eingenommen hat) [Czeizel 1988, Khoury 1994b].

Die Sequenz ist ein pathogenetisches und kein kausales Konzept. Für eine Sequenz ist der auslösende Faktor und die folgende Kaskade der Missbildungsgenese bekannt. Im Falle der Robin-Sequenz sind Oligohydramnion, neurogene Hypotonie und Bindegewebsstörungen hypothetische Ursachen, die zur mandibulären Hypoplasie führen. Die mandibuläre Hypoplasie verursacht ihrerseits wahrscheinlich die Gaumenspalte und Glossoptose [Tewfik 1997]. Die Potter-Sequenz entsteht auf dem Boden eines Oligohydramnions bei Nierenagenesie oder Verlust von Amnionflüssigkeit. Für die multiplen Missbildungen einer Sequenz oder eines Syndroms wird angenommen oder gewusst, dass die Missbildungen pathogenetisch verwandt sind.

Im Gegensatz dazu weist die Assoziation auf statistisch gehäuft zusammen auftretende Missbildungen hin. Die Assoziation macht keine Aussage über pathogenetische oder kausale Verwandtschaft der Missbildungen.

Seit dem Kongress von Berlin (1986) ist der Begriff des Syndroms auf einer kausalen Grundlage definiert. Das Syndrom ist ein erkennbares Muster von Entwicklungsfehlern, die kausal miteinander in Zusammenhang stehen oder von denen dies vermutet wird. Es wird vorgeschlagen den Ausdruck Syndrom nur im Zusammenhang mit einer bekannten, einzelnen Ursache zu verwenden (chromosomal, monogener Defekt, äussere Ursache) [Opitz 1994, Khoury 1994b]. Deshalb müssen Syndrome, die rein über das klinische Bild definiert sind, neu als Phänotypen bezeichnet werden.

4.3 Theorien zur Genese von Mehrfachmissbildungen

4.3.1 Eigenschaft der Assoziationen

Für die Gruppe der Assoziationen kann einerseits angenommen werden, dass die Kombinationen der Missbildungen rein statistischer Natur sind [Spranger 1982 in Khoury 1994b], ohne dass eine Verknüpfung in pathogenetischer oder kausaler Hinsicht vorliegt. Andererseits können Assoziationen auch dahingehend interpretiert werden, dass sie als Folge der normalen Interaktionen im sich entwickelnden Embryo entstehen [Evans 1992, Bamforth 1994, Martinez-Frias 1994].

Mit zunehmendem Wissen soll eine Assoziation später den Syndromen, den Defekten eines polytopen Entwicklungsfeldes oder den Sequenzen zugeordnet werden können.

Der Begriff der Assoziation entstand aufgrund statistischer Untersuchungen. Dabei grenzen sich Assoziationen in ihrem statistischen Verhalten gegenüber Syndromen ab [Lubinsky 1994]. Bei genetischen Syndromen verhalten sich die einzelnen Missbildungen untereinander transitiv bezüglich der statistischen Auswertung:

Falls man im Kollektiv eines Syndroms bei einem Teil der Fälle die Missbildung *a* kombiniert mit *b* antrifft und bei einem anderen Teil der Fälle *b* mit *c*, so wird man mit Sicherheit auch die Missbildung *a* kombiniert mit *c* in einen bestimmten Anteil der Fälle antreffen (Abbildung 4.14).

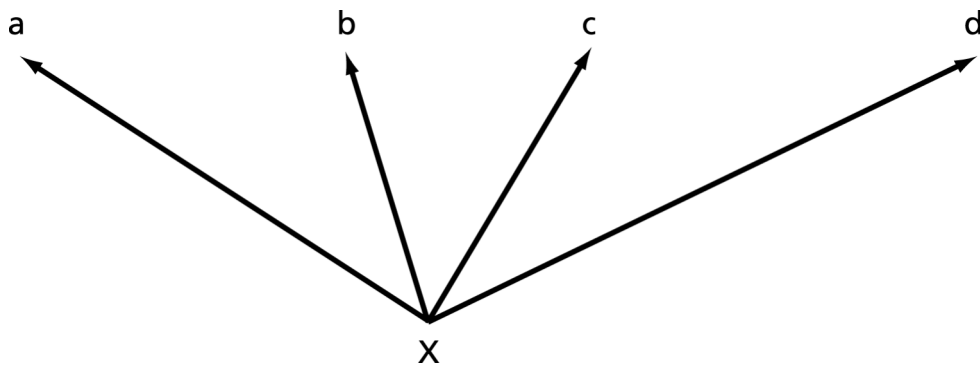


Abbildung 4.14: Ein Syndrom setzt sich aus 4 typischen Missbildungen *a*, *b*, *c* und *d* zusammen. Die Missbildungen sind mit unterschiedlichen Frequenzen jeweils Bestandteil des Syndroms. Unabhängig davon, welche Missbildung man primär erhebt und danach weitere Missbildungen erfasst, wird man immer dieselbe relative Verteilung der Missbildungen erhalten, die das Syndrom repräsentieren. Der Grund liegt darin, dass die Missbildungen nur mit der gemeinsamen Ursache in Beziehung stehen und sich untereinander nicht in ihrer Frequenz beeinflussen [Lubinsky 1994].

Anders verhält es sich dagegen in der Gruppe der Assoziationen. Sobald zeitliche und räumliche Parameter das Missbildungsgeschehen beeinflussen, wird durch jede Missbildung eine Untergruppe weiterer Missbildungen und deren Häufigkeit bestimmt. Die Missbildung der Untergruppe ist um so häufiger, je näher sie mit der verursachenden Missbildungen räumlich und zeitlich während der Embryogenese in Beziehung steht. Deshalb können zwei Missbildungen, die beide stark mit einer dritten assoziieren, dennoch untereinander schwach assoziiert sein (Abbildung 4.15).

Deshalb zeigen Missbildungen in Assoziationen unterschiedliche Abhängigkeitsverhältnisse untereinander. Es gibt ein Spektrum an möglichen Befunden, im Gegensatz zum definierten Muster des Syndroms. Die festzustellenden Missbildungsmuster einer Assoziation sind variabel und nicht so eindeutig eingrenzbar wie bei einem Syndrom (VATER, VACTERL, CHARGE) [Martinez-Frias 1999].

Die Assoziationen unterscheiden sich in einem zusätzlichen Punkt vom Missbildungsmuster der genetischen Syndrome. Die räumlichen und zeitlichen Parameter, die für die Assoziationen bestimmend sind, haben andere Auswirkungen als die genetisch bedingten embryologischen

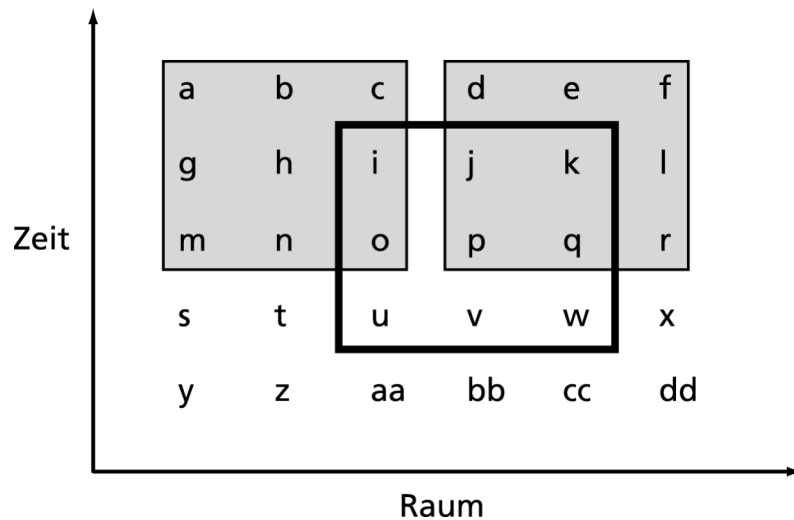


Abbildung 4.15: Missbildungen einer Assoziation werden verursacht durch teratogene Ereignisse, die sich zeitlich oder räumlich überlappen (Rechtecke). Die Erhebung einer bestimmten Missbildung (v) führt zur Feststellung einer Untergruppe von assoziierten Missbildungen (i, k), die mit der erhobenen Missbildung bezüglich Pathogenese und deshalb auch Frequenz im Zusammenhang steht.

Die Missbildungskombinationen (v, i) und (v, k) sind häufig. Das heisst die Missbildung (v) ist eng mit den Missbildungen (i) und (k) assoziiert. Die Missbildungskombination (i, k) ist jedoch selten [Lubinsky 1994].

Vorgänge. Zwei Strukturen können sich durch die Überschneidung ihrer vulnerablen Perioden gleichartig verhalten, ohne im embryologischen Sinne miteinander verknüpft zu sein.

4.3.2 Assoziationen und das primäre Entwicklungsfeld

Nach Opitz [1994] repräsentieren Assoziationen die Folgen einer gestörten Blastogenese. Die Blastogenese erstreckt sich von der Karyogamie bis zum Ende der Gastrulation (Stadium 12), dem Zeitpunkt des Verschlusses des kaudalen Neuroporus am Tage 27-28 post fertilationem. Die Blastogenese schliesst die ersten 4 Wochen der Entwicklung ein, wobei die meisten morphogenetischen Ereignisse der Gastrulation sich in der 3. und 4. Woche ereignen, nachdem sich der dreischichtige Embryo gebildet hat und der Primitivstreifen erschienen ist. Die Ausrichtung des Primitivstreifens (engl. midline formation), die Bildung des intraembryonalen Mesoblast (engl. mesoderm formation) und die Individuation sind die zentralen Vorgänge der Blastogenese.

Das primäre Entwicklungsfeld (engl. primary developmental field) entspricht während der Blastogenese dem Anteil des Embryos, der an der Bildung des definitiven Embryos beteiligt ist. Während der Blastogenese werden die Anlagen für die spätere Organogenese angelegt. Die Organogenese dauert von der 5. bis zum Ende der 8. Woche und schliesst alle Vorgänge der Embryogenese im engeren Sinne ein, wie beispielsweise die strukturelle Formation eines Organes aus dem Mosaik sekundärer (epimorpher) Entwicklungsfelder [Opitz 1994].

Die wechselseitige Beziehung morphogenetischer Abläufe zwischen der Bildung des Mesonephros und der Extremitäten beweist die Existenz von Entwicklungsfeldern. Der Defekt des akro-renalen Entwicklungsfeldes [Evans 1992] ist ein Defekt eines polytopen Entwicklungsfel-

des während der Blastogenese. Genetische Defekte könnten sich auch auf die Blastogenese auswirken und dadurch zu einem autosomal rezessiven Syndrom eines akro-renalen Defektes führen, wie es von Miltényi et al. 1992 beschrieben wurde [Opitz 1994].

Defekte eines polytopen Entwicklungsfeldes sind Defekte der Blastogenese (primäres Entwicklungsfeld). Defekte eines monotopen Entwicklungsfeldes sind Defekte der Organogenese (sekundäres Entwicklungsfeld) oder milde Defekte der Blastogenese.

Opitz [1994] gelangt zum Schluss:

- Assoziationen sind Muster angeborener Missbildungen, die ihren Ursprung in der Blastogenese haben und deren Ursache unbekannt ist.
- Assoziationen sind von den Syndromen abzugrenzende biologische Entitäten, die sich gegenseitig in ihrem Erscheinungsbild stark überlappen können. Da Assoziationen sporadischer Natur sind, ist das Wiederholungsrisiko klein.
- Störungen der Blastogenese (primäres Entwicklungsfeld) führen zu multiplen, schweren, komplexen und oft letalen Missbildungen. Diese Mehrfachmissbildungen werden dem Defekt eines polytopen Entwicklungsfeldes zugeordnet [Leichtman 1994, Martinez-Frias 1997, Martinez-Frias 1999].
- Störungen der Organogenese (sekundäres, epimorphes Entwicklungsfeld) führen zu einzelnen, weniger komplexen, oft variablen Missbildungen. Diese Missbildungen werden dem Defekt eines "monotopen Entwicklungsfeldes" zugeordnet.

4.3.3 Klinische Eigenschaften der Assoziationen

Die Definition der Assoziation aufgrund ihres statistischen Verhaltens oder ihrer vermuteten Pathogenese ist für die klinische Beurteilung eines konkreten Falles wenig hilfreich. Lubinsky [1994] legte deshalb Kriterien fest, die der Erfassung von Assoziationen dienen:

- Assoziationen müssen struktureller Natur sein, da durch ein vermutetes Ereignis die Morphogenese gestört wird.

Ausgeschlossen sind primäre metabolische Störungen, Abiotrophien, Dysplasien, die meisten Tumore und hämatopoietische Störungen. Einzuschliessen sind Tumore und Heterotopien, die sekundär aufgrund einer Disruption der Entwicklung entstanden sind.

- Da die Ereignisse sehr früh in der Entwicklung stattfinden, entstehen nur schwere Missbildungen.

Ausgeschlossen sind leichte Missbildungen und Anomalien, die durch späte Veränderungen in der Entwicklung entstehen. Ausgeschlossen sind Fälle, in denen der schädigende Faktor während der gesamten Entwicklung wirkt (z.B. Alkohol). Den Kindern mit Assoziationen fehlen die zahlreichen leichten Missbildungen (dysmorphe Stigmata), die für chromosomale Defekte typisch sind [Opitz 1993].

- Da Assoziationen in unspezifischer Weise aus einem teratogenen Ereignis hervorgehen, sind die entstandenen Defekte klinisch nicht von sporadischen Missbildungen zu unterscheiden. Jede Art eines pathognomonischen Befundes wäre unerwartet.
- Da Assoziationen vermutlich durch sporadische Ereignisse entstehen, ist ihr Wiederholungsrisiko klein.

Gewisse Missbildungsmuster sind durch eine positive Familienanamnese auszuschliessen (z.B. Holt-Oram-Syndrom).

4.3.4 Assoziationen und organisierende Gene

Für Bamforth sind die genetischen Abläufe der Organisation während der Entwicklung mit dem Modell von Opitz [1985 in Bamforth 1994] vereinbar. Die organisierenden Gene werden regional im Embryo exprimiert. Diesen Prozess kann man sich wie eine Kaskade vorstellen, die von der Konzeption bis zum Ende der embryologischen Periode andauert. Dabei gewinnt das System durch fortlaufende Verzweigung an Komplexität. Der Grad der Redundanz wächst an, weshalb das Zusammenwirken mehrerer Gene nötig ist um einen bestimmten Entwicklungsschritt einzuleiten. Fehlt die Wirkung eines organisierenden Gens, so führt dies nicht zwingend zu einer Missbildung. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Wirkung des Gens keine Redundanz zeigt und es in der Folge zu einer Missbildung kommt, ist um so grösser, je näher das organisierende Gen, zeitlich und räumlich am Anfang der Kaskade liegt (Abbildung 4.16).

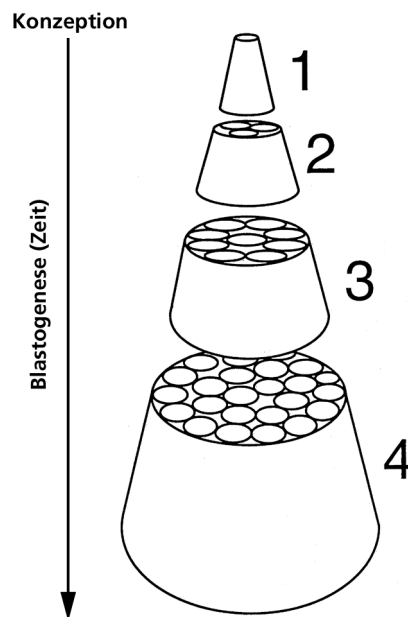


Abbildung 4.16: Das Diagramm stellt den zeitlichen und räumlichen Organisationsprozess im Embryo dar. Die Zygote unmittelbar nach der Befruchtung wird als einheitliches Entwicklungsfeld betrachtet, das sich in weitere Entwicklungsfelder aufteilt, die sich ihrerseits wiederum aufteilen. Zu Beginn der Kaskade finden weniger Prozesse der Organisation statt, die ihrerseits eine um so grössere Auswirkung auf die Gesamtorganisation haben, da sich ihre Wirkung auf alle ihr folgenden Entwicklungsfelder erstreckt. Später finden unzählig viele Prozesse der Organisation statt, die ihrerseits aber unbedeutender sind, da sie sich auf einen relativ kleinere Anzahl von Entwicklungsfeldern auswirken [Bamforth 1994].

Organisierende Gene scheinen am ehesten bei jenen kongenitalen Missbildungen beteiligt zu sein, die von Genetikern als "Assoziationen" und Defekte eines "polytopen Entwicklungsfeldes" bezeichnet werden [Bamforth 1994].

4.4 Grundlagen der pränatalen Entwicklung

4.4.1 Präformation versus Epigenese

Die Embryologie ist eine alte und neue Wissenschaft zugleich. Schon seit dem Altertum hat die Menschen die Frage beschäftigt, welche Vorgänge es wohl seien, die ein selbständig lebensfähiges Individuum vorgeburtlich heranreifen lassen. Da systematische Untersuchungen fehlten und die Befunde von Tier und Mensch überwiegend von weiter fortgeschrittenen Entwicklungsstadien vorlagen, bildete sich die Vorstellung, dass mosaikartig angelegte Keimesteile nur zu wachsen hätten, um durch Ausreifung zu einem geburtsfähigen Organismus zu führen (Homunculus Theorie). Es entstand die Lehre der Präformation.

Untersuchungen am Vogelei führten zur Entdeckung der Keimblätter [Pander 1817 in Hinrichsen 1990] und damit zur Widerlegung der Vorstellung von bereits vorgebildeten kleinsten Organen. Schon zuvor waren theoretisch begründete Einwände gegen die Präformationstheorie erhoben worden. Der Anatom und Physiologe Caspar Friedrich Wolff (1733-1794) charakterisierte die völlige Neubildung aller Teile des Organismus als Epigenese [Wolff 1759 in Hinrichsen 1990].

Die historischen, gegenteiligen Auffassungen von Präformation und Epigenese erscheinen heute unter einem neuen, aktuellen Aspekt. Als ontologisches Grundproblem der embryonalen Entwicklung stellt sich die Frage, ob der Keim schon die vollen Voraussetzungen für die spätere Existenz einschliesst, also "Präformation" zeigt, oder ob der Keim nur das Anlagemuster ist, das zur individuellen Existenz realisiert wird, im Sinne einer "Epigenese". Ist das Sein Voraussetzung des Werdens oder ist das Werden Vorbedingung des Seins?

Blechsmidt (1982) stellt fest: "Der Mensch entwickelt sich als Mensch und nicht zum Menschen". In dieser Feststellung wird das Wesen des Menschen mit der Kodierung seiner Anlagen im Genom gleichgestellt, einer genetischen Präformation entsprechend. Dadurch wird die Epigenese auf das bloss Gestaltliche der Körperbildung und zum programmierten Ablauf reduziert. Es vollzieht sich eine bemerkenswerte Abkehr von früheren Auffassungen, wonach Erbgefüge und Umweltfeld in der organismischen Entwicklung gleichmächtige stoffliche Determinanten sind [Büchner 1952, Blechsmidt 1982; in Hinrichsen 1990].

4.4.2 Einteilung der Pränatalperiode

Noch bis zu Beginn unseres Jahrhunderts glaubte man, dass die Ovulation mit der Menstruation zusammenfalle oder ihr sehr bald folge [Grosser 1914, Triepel 1914; in Hinrichsen 1990]. Die Altersbestimmung menschlicher Embryonen blieb deshalb solange unsicher, wie Unklarheiten über den Entwicklungsbeginn bestanden.

Die Ovulation wird heutzutage mit 14 ± 2 Tagen vor dem Beginn der nächsten Regelblutung präzisiert. Für eine zur Befruchtung führende Kohabitation kommt eine maximale Spanne von 48 Stunden um den Ovulationstermin in Betracht. Für die Altersangabe menschlicher Embryonen wird für die Embryologie vom Zeitpunkt der Ovulation respektive Befruchtung ausgegangen. In der Klinik wird vom ersten Tag der letzten Menstruation ausgegangen.

Die vorgeburtliche Entwicklung des Menschen dauert von der Befruchtung bis zur Geburt in der Regel 164 bis 168 Tage (38 Wochen) und vollzieht sich als kontinuierlicher Vorgang in sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit. Angesichts der Kontinuität des Entwicklungsvorganges haftet jedem Versuch einer Unterteilung nach bestimmten Merkmalen etwas Willkürliches an.

Eine erste umfassende Einteilung der vorgeburtlichen Entwicklung erfolgte durch den Embryologen Streeter, durch detaillierte Begründungen anhand von über 600 Embryonen der systematisch geordneten Sammlung der Carnegie-Collection of Embryology [El Shafie 1981]. O’Rahilly (1973, 1987) entwickelte aus diesen als ”Horizons” (Streeter 1987) bezeichneten Entwicklungsstadien und durch Neubearbeitung der gesamten Sammlung das Carnegie-Stadiensystem. Diese bildet heute die internationale Grundlage zur Einordnung von Embryonen in bestimmte Entwicklungsstadien (Tabelle A.3).

Die alleinige Zuordnung aufgrund äusserer Formmerkmale kann zu Irrtümern führen. Deshalb werden im Einzelfall zusätzlich morpho- und histogenetische Entwicklungsschritte an Schlüsselorganen beurteilt. Mit der Zuordnung der Frucht zu Normbefunden und der Festlegung des Alters in Bezug zur Befruchtung ist die Altersbestimmung in Entwicklungstagen hinreichend definiert. Es erübrigen sich zusätzliche Angaben wie post menstruationem, -ovulationem, -fertilationem, -conceptionem.

Die grobe Unterteilung der vorgeburtlichen Entwicklung in eine Embryonal- und Fetalperiode ist alt. Die Erklärung von Hyrtl [1878 in Hinrichsen 1990] gilt noch immer: ”Die Worte Embryo und Fetus, welche in der Anatomie so häufig gebraucht werden, sind nicht synonym. Ihr Unterschied besteht ein für allemal gesagt in folgendem. Der Embryo (von griechisch Sprossen oder Keimen) bedeutet die ungeborene Frucht im Mutterleibe, solange noch nicht alle Formteile des werdenden Leibes entwickelt sind. Sind diese aber bereits ausgebildet, so heisst die Frucht Fetus (gewöhnlich, obwohl sprachlich unrichtig, auch foetus), von dem veralteten feo, erzeugen, woher auch femina und fecundus stammen. Fetum edere, heisst gebären, bei Cicero.” Die Grenze zwischen Embryonalperiode und sich anschliessender Fetalperiode wird nach embryologischen Übereinkommen mit der 8. Woche nach der Befruchtung gezogen.

Eine weitere Unterteilung der Embryonalperiode biete sich an: Die Blastemzeit (Blastogenese) umfasst den Entwicklungsabschnitt zwischen Befruchtung und dem ersten Auftreten axialer Strukturen im Keim am 16. Tag. Es ist die Entwicklungsperiode vor der Ausbildung eines Embryonalkörpers. Für dieses Entwicklungsstadium hat sich besonders in der angelsächsischen Literatur der Begriff Präembryo eingebürgert [Thalhammer 1952 in Hinrichsen 1990].

Die Embryonalzeit dauert bis zur 8. Woche. Sie ist die Entwicklungsphase, in der die grossen Organsysteme als Anlagen entstehen und sich in Organe untergliedern. Es ist die Formungsperiode der vorgeburtlichen Entwicklung. Die Fetalzeit von der 9. Woche bis zur Geburt ist durch weiteres Wachstum, Differenzierung und durch die Funktionsentwicklung der Organe gekennzeichnet.

In der Frühfetalzeit (9.-12. Woche) sind noch Formbildungsvorgänge vorherrschend, in der mittleren Fetalzeit (13.-25. Woche) dann überwiegend Differenzierungsvorgänge und in der späten Fetalzeit (ab 26. Woche) Reifungsvorgänge. Eine bedeutsame Zäsur in der Fetalperiode ist die Überlebensfähigkeit im Falle einer Frühgeburt, die nach klinischer Erfahrung in der 24. Woche erreicht wird. Sie hängt im wesentlichen von der Ausdifferenzierung einer diffusionsfähigen Blut-Luft-Schranke in der Lunge ab.

4.4.3 Eigenschaften pränataler Abschnitte

Mit der überwiegend nach morphologischen Merkmalen getroffenen Unterteilung der vorgeburtlichen Entwicklung stimmt die höchst unterschiedliche Vulnerabilität des sich entwickelnden Keimes nicht voll überein [Höpker 1984]. In der Blastemzeit (Präembryo) ist der Keim noch so undifferenziert, dass nach künstlicher Teilung im Tierexperiment aus den Teilen vollständige Individuen entstehen können (Doppelbildungen). Eine mögliche Schädigung führt zum Absterben oder wird überlebt.

In der Embryonalzeit hat der Embryo noch keine Fähigkeit zu zellulären Abwehrreaktionen entwickelt. Entwicklungsstörungen beispielsweise durch Medikamente oder Virusinfektionen führen zum Untergang von betroffenen Zellgruppen und zur Entstehung von Defekten (Embryopathie). Erst in der mittleren und späten Fetalzeit können solche Schädigungen durch Restitution überwunden werden.

Da die einzelnen Organe sich nach unterschiedlichem Zeitmuster entwickeln, ist eine funktionelle oder pathologisch-anatomisch begründete exakte Grenzziehung der schädigenden Wirkung nicht möglich. Während ein Organ oder Organteil bereits erkrankt (z.B. Katarakt bei Rubeoleninfektion), kann zur gleichen Zeit ein anderes Organ noch in der Formungsperiode sein und mit einem Defekt reagieren (z.B. Herz mit Ventrikel-Septumdefekt bei Rubeoleninfektion) [Thalhammer 1967 in Hinrichsen 1990].

Die Zielgerichtetheit mit der ein Organismus von allgemeinen Bildungen zu immer spezielleren fortschreitet, ist ein Grundprinzip der Entwicklung aller Organismen. Viele dieser Vorgänge bleiben bis heute unverstanden. Trotz einem Schub an Beobachtungen und Erkenntnissen aufgrund extrakorporaler Befruchtungen bleibt das Bild der Entwicklung aus der Eizelle zu einem Individuum unvollständig.

Die Bildung von Zellverbänden in Form von Keimblättern erfolgt während des Übergangs von der Blastemzeit zur Embryonalzeit. Die Keimblattlehre geht davon aus, dass jedes Keimblatt nur zur Bildung bestimmter Organe und nur zu bestimmten Gewebsdifferenzierungen fähig ist. Es soll rein ektodermale, mesodermale und endodermale Organe geben. Die experimentelle Embryologie hat erwiesen, dass "der Keimblatt-Begriff im Sinne einer Leistungsspezifität nicht haltbar ist" [Starck 1975 in Hinrichsen 1990]. Die Interaktion der Keimblätter oder ihrer Zellen ist für morphogenetische und histogenetische Vorgänge entscheidend.

Als Anlagen werden histologisch oder histochemisch abgrenzbare Bereiche im Keim bezeichnet, die bereits den grössten Teil des Zell- und Gewebematerials für die Entwicklung enthalten. Faltungen, Aussprossungen, Einsenkungen und Abschnürungen von Gewebsbereichen im Rahmen des Wachstums führen zu Primitivorganen. Durch Umordnung von Keimteilen entsteht eine geordnete Lagebeziehungen der Organanlagen, die Topogenese.

Durch rege Zellteilung, gerichtetes Wachstum und durch gegenseitige räumliche Anpassung werden aus Anlagen die Grundformen der Organe gebildet. Dieser Vorgang wird als Morphogenese umschrieben. Es sind überwiegend epitheliale Zellverbände die formbestimmend und morphogenetisch führend sind.

Die histogenetische Differenzierung der organotypischen Bestandteile des Embryos überschneidet sich teilweise mit der Morphogenese und schliesst sich ihr an. Erst danach folgt die Funktionsentwicklung durch die spezielle zytologische Differenzierung. An deren Ende übernehmen die Zellen und Organteile ihre definitive Funktion.

4.4.4 Einfluss der Gene auf die Entwicklung

Wilhelm His (der Ältere, 1831-1904) ging davon aus, dass morphogenetische Prozesse biochemisch bedingt sein müssten und deshalb biochemisch analysierbar sein müssten. Die Arbeiten seines Mitarbeiters J. F. Miescher (1844-1895) führten zur chemischen Identifizierung und Benennung der Nukleinsäuren (1868). Im damaligen Kontext war eine Deutung dieser Substanzen noch nicht möglich. Einer Aufklärung der Kodierung morphogenetischer Prozesse, im Sinne der His'schen Grundüberlegung, liegt jedoch bis heute nicht vor [Hinrichsen 1990].

Nur wenige Merkmale sind monogen und somit durch die Allele eines einzelnen Genortes bestimmt. Für sie gelten am ehesten die Regeln der klassischen Genetik von Dominanz und

Rezessivität (engl. mendelian disorder). Die meisten Merkmale hingegen sind polygen geprägt mit ausserordentlicher Variationsbreite der Merkmalsausbildung. Im diploiden Chromosomensatz stehen die Gene jedes Halbsatzes in einem wechselseitigem Kompensationsverhältnis.

Die Erklärung für die grossen Unterschiede der phänotypischen Ausprägung liegt nicht alleine in der individuellen Ausprägung des Genoms, und damit in dem Ensemble der Gene, als vielmehr in ihrer Regulation [Passarge 1984 in Hinrichsen 1990]. Beispiele solcher Störungen der Regulation sind Entwicklungsfehler infolge von Homeobox Genmutationen.

Homeoboxen [Müller 1989] sind konservative DNS-Sequenzen aus 183 Basenpaaren. Sie sind mitwirkend an Vorgängen die zur Identität und räumlichen Ordnung der Segmente in der frühen Embryonalphase führen. Durch Mutationen im Bereich der Homeobox Gene kommt es zur Bildung abnormer Proteine (Transkriptionsfaktoren), deren Bindung an die DNA gestört ist. Diese defekten Transkriptionsfaktoren regulieren abnorm die Expression anderer Gene.

Tabelle 4.1: Entwicklungsfehler aufgrund von Homeobox Genmutationen [Moore 1998].

Name	Klinik	Betroffenes Gen
Waardenburg Syndrom Typ 1	Innenohrschwerhörigkeit, Ektodermaldysplasie, Piebaldismus, Lateralverlagerung des inneren Augenwinkels, Heterochromie der Iris, Tendenz für Gesichtsspalten, (autosomal-dominant)	HuP2 Gen
Synpolydactylie	Nichttrennung und Verdoppelung von Fingerstrahlen, überzählige Metakarpalknochen, (autosomal-dominant)	HOX 13 Mutation
Holoprosenzephalie (eine der Formen)	Inkomplette Separation der Seitenventrikel, Anophthalmie oder Zyklopie, mediane Gesichtshypoplasie oder -spalten, einzelner medialer maxillärer Schneidezahn, Hypotelorismus, (autosomal-dominant mit variabler Expressivität)	HPE 3 Mutation
Schizenzephalie Typ 2	Spalt im Bereich der Hirnventrikel, gehäuft: Epilepsien, Spastizität und geistige Retardierung	Keimzellmutation in der EMX2 Homeobox

Missbildungssyndrome, die auf Mutationen der Homeobox Gene zurückgeführt werden konnten, sind beispielsweise das Waardenburg Syndrom Typ 1 und die Schizenzephalie Typ 2 [Moore 1998]. Für die Drosophila konnten eine Reihe von Homeobox Genen identifiziert werden, die speziell an der Entwicklung des Kopfes beteiligt sind [Tewfik 1997]. Auch für den Menschen erhofft man sich durch molekulargenetische Untersuchungsverfahren [Moore 1995] neue Erkenntnisse bezüglich Ursache und Pathogenese von kraniofazialen Missbildungen [Ferguson 1994]. Bis dahin bleibt das Modell bestehen, wonach durch die Gene keine fertigen Gegebenheiten, sondern Reaktionsmöglichkeiten und Normen [Kühnelt 1955] gegeben sind, die durch innere und äussere Einflüsse zu bestimmten Merkmalsausbildung führen [Houdayer 1998] (Abschnitt 4.4.1).

Die Regulation der Gene hängt eng mit der genetischen Balance zusammen. Eine partielle Veränderung des Chromosomenmaterials bewirkt eine Störung der Genbalance und führt meist zu schweren, multiplen Entwicklungsfehlern. Ein häufiges Beispiel einer Störung der Genbalance

ist die Trisomie 21 (Down-Syndrom), die erstmalig von Lejeune et al. (1959) als numerische Chromosomenaberration nachgewiesen wurde. Besonders hoch ist der Anteil von numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen in vorzeitig abgestorbenen und abortiv ausgestossenen Keimen [Lejeune 1959 in Hinrichsen 1990].

Stimmen zwei Menschen in allen prüfbaren morphologischen und serologischen Merkmalen überein, so gelten sie als genetisch identisch, als konkordant. Dies ist bei eineiigen Zwillingen der Fall. Trotz des identischen Genoms kann es durch unterschiedliche Genregulation und Umwelteinflüsse zu leicht unterschiedlicher Merkmalsausprägung kommen. Die Nicht-Übereinstimmung von Merkmalen, die Diskordanz, ist um so grösser, je weiter Individuen genetisch voneinander entfernt sind.

4.4.5 Grundvorgänge der Entwicklung

Die Grundvorgänge der Entwicklung sind für das Verständnis der Missbildungen wichtig, da jeder dieser Grundvorgänge, im Falle seiner Störung, zu einem Entwicklungsfehler führen kann.

- Zellzyklus

In den ersten Abschnitten der Embryonalentwicklung nehmen alle Zellen an einem verkürzten Zellzyklus teil. Der Mitose schliesst sich keine postmitotische Ruhephase (G1-Phase) an. Es folgt Zellteilung auf Zellteilung, ohne dass Zellen bereits in die Ruhephase (G0-Phase) eintreten. In der späten Fetalperiode trägt besonders das Speichervermögen der Fettgewebszellen zur Volumenzunahme bei. Das Wachstum ist aber nicht allein von Zellvermehrung abhängig. Die Überführung des Zentralnervensystem des Neugeborenen zur Grösse und Proportion des Erwachsenen Gehirns geschieht beispielsweise ohne wesentliche Zellvermehrung im Bestand der Nervenzellen. Verantwortlich für die Veränderungen sind alleinig: Wachstum und Vermehrung der Zellfortsätze, Volumenzunahme der Perikarya, Vermehrung der Glia und des Myelin.

- Wachstumsbegrenzung

Über Faktoren, die das Wachstum begrenzen, ist wenig bekannt. In der vorgeburtlichen Entwicklung spielt zur Entstehung der geordneten Situsverhältnisse die Wachstumsbegrenzung eine entscheidende Rolle. Bei paarigen Organen besteht ein Wechselverhältnis, indem nach Verlust des einen Organes das andere zu hypertrophieren beginnt (z.B. Niere). Für diese Vorgänge werden organspezifische Faktoren vermutet, eine genetische Kontrolle ist aber nicht auszuschliessen. Zellerneuerungsraten und Wachstumsgeschwindigkeiten sind in einzelnen Organen höchst unterschiedlich. Die Leber besitzt ein früh einsetzendes und lang andauerndes Wachstum während die Lunge eine sehr langsam ablaufende Entwicklung zeigt, die mit der Geburt noch nicht abgeschlossen ist.

Für die Formgestaltung sind unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten in Teilbereichen von Organanlagen bedeutsam [Lippert 1962 in Hinrichsen 1990], man spricht von differentiell- oder gerichtetem Wachstum.

- Zelltod

Bestimmte Formbildungsvorgänge gehen mit Zelltod einher. Dies gilt beispielsweise für: Auflösung der Hochstetterschen-Epithelmauer [Hochstetter 1944 in Töndury 1950] bei der Bildung des primären Nasenbodens; Abschnürung des Linsenbläschens vom Ektoderm; Separation der Fingeranlagen im Interdigitalbereich des Menschen. Auch bei Formbildungsvorgängen des Herzens und des Gesichtes werden Zellnekrosen gefunden. Man kann davon ausgehen, dass immer dort wo sich eine Zellgruppe oder epitheliale Knospe aus ihrem Ursprung löst, auch Zell-

nekrosen vorkommen. Das Absterben von Zellen muss als normaler Vorgang für die Morphogenese und feingewebliche Gestaltung des Embryonalkörpers gewertet werden.

- Interzelluläre Kommunikation

Interzelluläre Kommunikation über ausgebildete gap junctions spielen für die gleichsinnige Differenzierung von Zellverbänden eine besondere Rolle [Loewenstein 1966 in Hinrichsen 1990]. Es gibt wenige Zusammenstellungen darüber, wann und wie die ersten morphologischen erkennbaren Zellkontakte gebildet werden. Die Bildung einfacher Zellverbände setzt die Kontaktaufnahme und damit die lokale Zellverlagerung voraus. Als Leitstrukturen wirken wahrscheinlich chemotaktische Mechanismen und Erkennungsmoleküle. Der Grundsatz des embryonalen Bindegewebes (ECM, extrazelluläre Matrix) wird zunehmende Bedeutung als mögliche Leitstruktur beigemessen (gerichtetes Auswachsen von Nervenzellfortsätzen, Wanderung der Myoblasten).

- prospektive Potenz und Restriktion

Die prospektive Potenz der zunächst pluripotenten Zellen wird schrittweise auf ihre prospektive Bedeutung eingeeengt. Dieser Vorgang einer schrittweisen Einengung der prospektiven Potenz wird Restriktion genannt. Zellgruppen, die auf eine prospektive Bedeutung festgelegt (determiniert) sind, können sich im Isolierungsexperiment selbst differenzieren. Sie haben die Fähigkeit verloren sich zu umorganisieren und ortsgemäss zu entwickeln. Bei der Determination werden die Differenzierungsmöglichkeiten einer Zelle auf eine Gewebsspezifität eingeschränkt. Für die Restriktion sind interzelluläre Kontakte, Kommunikation und Positionsinformation von wesentlicher Bedeutung. Die Determination kann man als Blockierung bestimmter Abschnitte des Genoms erklären.

- Differenzierung

Als Differenzierung wird der Vorgang bezeichnet, in dem eine determinierte Zelle gewebs- oder organotypische Strukturen ausbildet. Die Differenzierung setzt ein, bevor alle Zellen eines Organes oder eines Körperabschnittes gebildet sind. Das typische Merkmal einer differenzierten Zelle ist die Spezifität ihrer Produkte. Die Differenzierung ist nicht als hierarchische Ranghöhe zu verstehen. Auch eine sich teilende, embryonale Zelle funktioniert höchst komplex. Einen undifferenzierten Zustand gibt es eigentlich nicht [Holtzer 1961, 1963; in Hinrichsen 1990].

- Morphogenese

Die Ausbildung der Form des Körpers im ganzen wie in seinen Teilen ist der rätselhafteste Grundvorgang der Entwicklung und wird als Morphogenese umschrieben. In der Morphogenese sind Wachstumsdifferenzen, gerichtetes Wachstum, unterschiedliche Zellteilungsrate und Zellwanderungen wirksam. Gurwitsch (1922) prägte den Begriff des "morphogenetischen Feldes". Er ging von lokalen mitogenen Wirkungen aus. Später wurden Verteilungsmuster zahlreicher Substanzen, Enzyme und biophysikalischer Grössen (Redoxpotential, pH) aufgezeigt. Dem "morphogenetischen Feld" wurden viele weitere Begriffe hinzugefügt [Gurwitsch 1922 in Hinrichsen 1990].

Das Experiment zeigt, dass bereits mikroskopisch nicht erkennbare Restriktionen bestehen, bevor entsprechende Strukturen sichtbar werden. Dieses Muster ist bis zu seiner mikroskopisch sichtbaren Realisation noch experimentell veränderbar, es liegt noch keine Determination vor. Die Musterbildung erfolgt durch die Bereitstellung einer genügend grossen Zellpopulation und lokalen Faktoren. Sie vollzieht sich ohne Zellwanderung und erst nach Beendigung der Proliferation [Waddington 1962, Hinchliffe 1980; in Hinrichsen 1990].

- Evokation und Induktion

Die Auslösung morphogenetischer Prozesse wird als Evokation bezeichnet. Die weitergehende Wirkung zu Musterbildung und Differenzierung wird als Induktion bezeichnet. Entdeckt wurde das Phänomen der Induktion von Spemann und Mangold (1924). Sie bestimmten im Bereich der dorsalen Urmundlippe Zellen, die durch Transplantation in einen anderen Keimbereich eine Neuralplatte und axiale Strukturen hervorbrachten. "So ergab sich der Begriff des Organisationszentrum als ein Keimbereich, welcher den übrigen Teilen in der Determination vorangeht ist und nun selbst determinierende Wirkungen bestimmten Betrages in bestimmten Richtungen ausgehen lässt" [Spemann 1924 in Hinrichsen 1990].

Bisher ist es bei Vertebraten nicht gelungen, induzierende Stoffe biochemisch eindeutig zu bestimmen. Eine grosse Zahl von Experimentalergebnissen führte zu verschiedenen Theorien. Es muss aber auch für die menschliche Entwicklung davon ausgegangen werden, dass die meisten morphogenetischen Prozesse nicht autonom ablaufen, sondern abhängig sind von induzierenden Wirkungen. Dabei hat immer eine erste schon gebildete Struktur entscheidenden Einfluss auf nachfolgend zu bildende Formationen. So ergibt sich die Vorstellung eines hierarchischen, baumartig verzweigten Systems nachfolgender Induktionen.

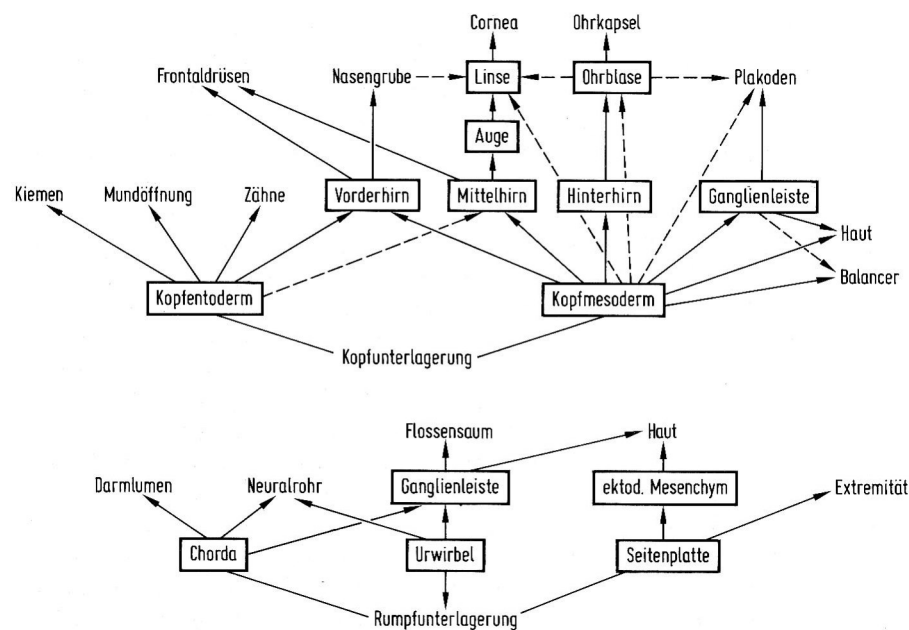


Abbildung 4.17: Schema zur Abfolge von Induktionen im Kopf- (oben) und Rumpfbereich (unten) bei Amphibien (Holtfreter 1934) [Hinrichsen 1990].

- Regulation

Anteile eines Keims, die experimentell entfernt werden, können vom Keim durch Vorgänge der Regulation ersetzt werden, es bildet sich ein neuer vollständiger Keim. Regulationsvorgänge sind bis zum Zeitpunkt der axialen Differenzierung der Keimscheibe möglich. Die Vorgänge sind mit der Vorstellung einer präformierten, sich zwangsläufig aus der genetischen Steuerung ergebenden Entwicklung nicht vereinbar.

- Regeneration

Als Regeneration wird der Vorgang bezeichnet, durch den geschädigte oder entfernte Anlagen oder Gewebeabschnitte zur ursprünglichen Vollständigkeit ergänzt und wiederhergestellt werden. Regenerationsvermögen setzt ein, wenn Gewebe determiniert sind oder bereits differenzierte Gewebs- oder Organstrukturen vorliegen. Vor diesem Zeitpunkt der Entwicklung entstehen durch Schädigungen Defekte.

- Integration

Während der Differenzierung der Organteile erfolgt die Etablierung der definitiven topographischen Situation unter Beteiligung zahlreicher, zunächst der Organanlage nicht angehöriger Strukturen (Blutgefäße, Lymphgefäße, Nerven, Bindegewebe). Dieser Vorgang der Einbeziehung benachbarter und gewebefremder Strukturen wird als Integration bezeichnet.

4.5 Grundlagen der Fehlentwicklungen

4.5.1 Teratogenetische Determinationsperioden

Defekte, für die ein pränataler Ursprung geltend gemacht werden kann, werden als angeboren bezeichnet. Die Defekte sind aber nicht immer bereits nach der Geburt feststellbar (z.B. Taubheit, Zahnanomalien, Craniotabes). Angeboren heisst nur, dass die zugrundeliegende Schädigung während der vorgeburtlichen Entwicklung wirksam war. Es sagt nichts über Ursache oder den Wirkungsmechanismus aus, insbesondere darf “angeboren” nicht mit “vererbt” oder “genetisch bedingt” verwechselt werden [Hinrichsen 1990].

Zu Beginn dieses Jahrhunderts sind mit grosser Akribie die Missbildungen bei Mensch und Tier morphologisch erfasst, untersucht, klassifiziert und mit einer Nomenklatur bezeichnet worden. Daraus hat sich unter Erweiterung zur experimentellen Forschung ein eigenes Wissenschaftsgebiet, die Teratologie entwickelt (gr. *téras*=Wunderzeichen, Missgeburt). Der Begriff der Teratologie geht aber weit zurück, so erschien um 1678 ein Werk, das sich Erstaunlichem und Wunderbarem widmete [Kalter 1998].

Ein besonderes Merkmal embryonaler Missbildungen ist darin zu sehen, dass höchst unterschiedliche Noxen oder Einwirkungen zu morphologisch gleichen oder sehr ähnlichen Erscheinungsformen führen. Aus der Morphologie einer Missbildung kann nicht auf ihre Ursache geschlossen werden. Dies ist besonders beim Versuch der Unterscheidung zwischen genetischen und äusseren Ursachen zu bedenken. Defekte, die in ihrem Erscheinungsbild bekannten erbbedingten Defekten gleichen werden als Phänokopien bezeichnet.

Es besteht hingegen ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt einer schädigenden Wirkung und der resultierenden Form des Defektes. Zu diesen Erkenntnissen haben neben Tierexperimenten insbesondere die Rötelnepidemie in Australien (Gregg 1941) und die Einführung eines Thalidomidhaltigen Medikamentes in Westeuropa [Lenz 1963] geführt. Durch systematische Analysen der Fälle wurden teratogenetische Determinationsperioden festgestellt. Die kritische oder teratogenetische Determinationsperiode entspricht dem Zeitabschnitt, in der die Zellteilung, Differenzierung und Morphogenese des Organs ihren Höhepunkt erreicht. Das Organ ist in dieser Phase maximal vulnerabel gegenüber einer Schädigung.

Die Entwicklung gewisser Organe (z.B. Gehirn, definitive Zähne, Skelett) dauert bis in die Fetalperiode oder darüber hinaus an. Entsprechend ist die sensible Determinationsperiode und Vulnerabilität dieser Organe verlängert (Abbildung 4.18).

Die nähere Betrachtung zeigt, dass der Zeitpunkt der Schädigung der morphologischen Ausprägung des Organs oder Körperabschnittes weit vorausgehen kann. Beim Gehirn, bei den Sinnes-

organen und beim Herzen ist dies einsehbar, da diese Organsysteme schon sehr früh angelegt werden. Aber auch dort, wo Körperabschnitte nach und nach, das heisst sequentiell gebildet werden (z.B. Gliedmassen), liegt der Zeitpunkt einer möglichen Schädigung deutlich vor ihrer Bildung. Möglicherweise reicht die Schädigung einer ganz kleinen Zellgruppe aus, um später die Bildung all der Zellen zu verhindern, die bei ungestörtem Ablauf das Anlagematerial für einen Bestandteil des Organs geliefert hätten. Die Armknospen erscheinen beispielsweise am 26. Tag und der Mittelhandstrahl erst am 41. Tag. Trotzdem kann die Thalidomideinnahme um den 23. Tag zu einer isolierten Aplasie des Daumens führen [Lenz 1979 in Hinrichsen 1990].

Weitere, umschriebene Disruptionen, die auf genau datierte Einnahmen von Thalidomid bezogen sind und ausserhalb der sichtbaren morphogenetischen Periode des Organes liegen sind: Anotie, Anal- und Vaginalatresien, Nierenmissbildungen, Duodenalatresie und -stenose, Herzmissbildungen, isolierte Daumenaplasie, Amelie der Arme, Triphalangie der Arme. Hingegen stehen Störungen der Fusion der Gesichts- und Gaumenwülste oder der Laryngotrachealrinne im zeitlichen Zusammenhang mit den morphologischen Prozessen [Hinrichsen 1990].

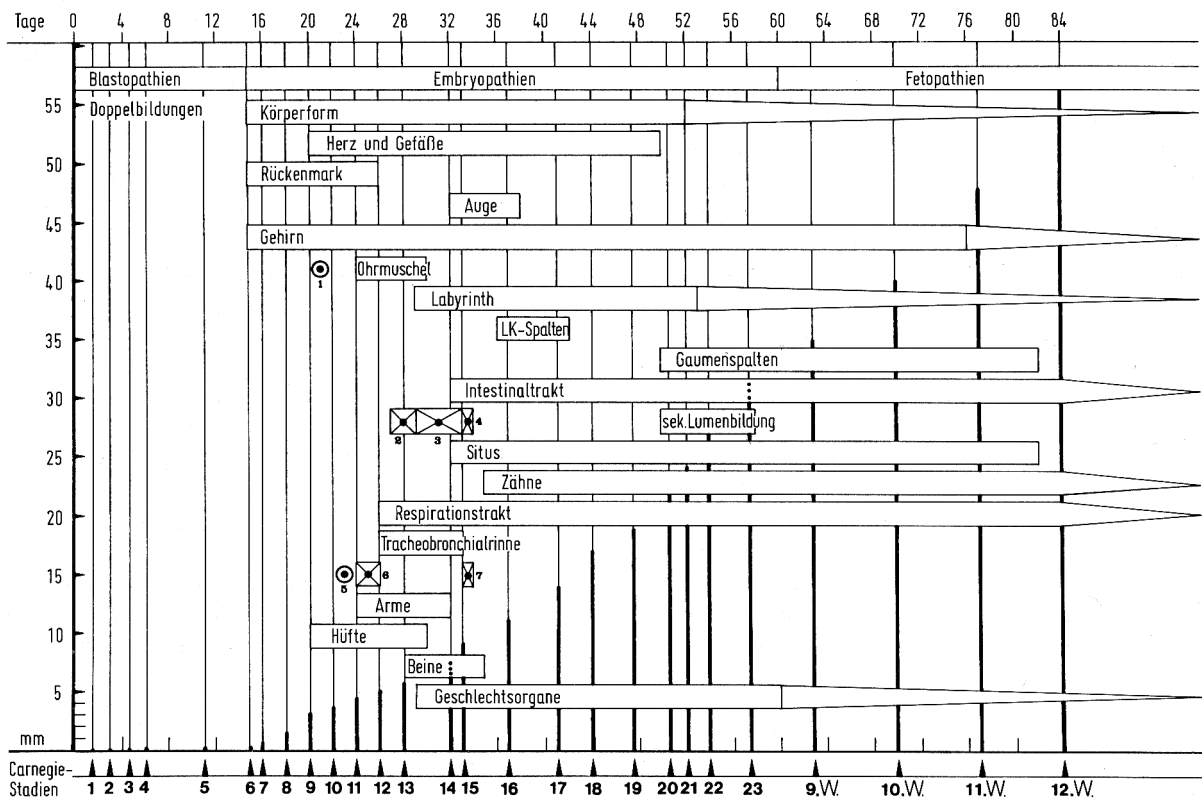


Abbildung 4.18: Schematische Darstellung der kritischen (Balken) und sensiblen (auslaufende Pfeile) Determinationsperioden der Organentwicklungen, zugeordnet zu den Entwicklungstagen (oberer Reihe), Embryonalgrössen (links) und Carnegie-Stadien (untere Reihe) [Hinrichsen 1990].

Thalidomidschäden ausserhalb dieses Zeitmusters sind: 1=Anotie, 2=Anal- und Vaginalatresie, Nierenmissbildung, 3=Duodenalatresie- und stenose, Herzmissbildung, 4=Herzmissbildung, 5=isolierte Daumenaplasie, 6=Amelie der Arme, 7=Triphalangie des Daumens.

Zusammenfassend kann für die Genese der Entwicklungsfehler folgendes festgehalten werden. Die Gleichzeitigkeit vieler Entwicklungsvorgänge und die zeitliche Überlappung vieler kritischer Entwicklungsperioden macht es verständlich, dass oft nicht isolierte sondern multiple Missbildungen entstehen. Die Entwicklungsvorgänge sind einerseits durch zeitliche Überlappungen miteinander verknüpft, andererseits durch polygene Determination von Anlagen und Entwicklungsprozessen.

Eine partielle Störung der Genbalance führt, wahrscheinlich durch Regulationsstörung der phänotypischen Ausprägung, zu multiplen Missbildungen (z.B. bei Chromosomenaberrationen). Der Wirkungsmechanismus genetisch bedingter Entwicklungsfehler ist nur in wenigen Fällen aufgeklärt (z.B. Enzymdefekte). Die genetisch bedingten Mehrfachmissbildungen machen die Vielfältigkeit möglicher genetischer Einflüsse und Auswirkungen augenfällig.

4.5.2 Formen von Entwicklungsfehlern

Entwicklungsfehler lassen sich aufgrund ihres makro- oder mikroskopischen Aspektes in Gruppen einteilen. Es können folgende Gruppen gegeneinander abgegrenzt werden: Doppel- und Mehrfachbildungen, Spaltbildungen, Hypo- und Aplasien sowie geschwulstartige Neubildungen (Teratome) [Hinrichsen 1990].

- Doppelbildung

Doppelbildungen können den ganzen Körper oder nur Abschnitte betreffen. Es besteht eine ganze oder teilweise Verdoppelung in der Körperlängsachse. Durch die vollständige Blastomeren-trennung und getrennte Implantation entstehen eineiige Zwillinge. Durch Spaltung des Chordafortsatzes, und damit der Teilung der Induktionssysteme, entstehen Verdoppelungen der Körperabschnitte (Gemini conjuncti). Die Verdoppelungen können symmetrisch oder asymmetrisch sein. Abzugrenzen von der Doppelbildung ganzer Körperteile sind solche einzelner Organe (Ureter, Niere, Darm, Zähne) und die Mehrfachbildungen (Polydaktylie, Polysplenie).

- Spaltbildung

Spaltbildungen treten vor allem dort auf, wo in der Normogenese Fusionen, Abfaltungen oder grössere Gewebsverschiebungen stattfinden. Die häufigste Spaltbildung betrifft die Gesichts- und Gaumenwülste. Auch der Schluss des Neuralrohres und der Neuropori kann in unterschiedlichem Ausmass unterbleiben oder gestört sein (offene oder geschlossenen Spaltbildungen). Ein Einriss der dünnen Wand des Prosencephalon kann zu einer Spaltbildung des gesamten Telencephalons (Anencephalie) führen.

- Hypo- und Aplasie

Hypo- und Aplasien können als Folge eines Anlagefehlers oder Gestaltungsfehlers auftreten. Aus dem Fehlen eines Organes kann nicht geschlossen werden, ob es nicht angelegt wurde oder ob die Anlage zugrunde ging. Bei sequentiell entstehenden Körperabschnitten können, je nach Schädigungszeitpunkt und -dauer, auch nur Zwischenglieder in der Entwicklung gestört werden. Bei der Phokomelie setzen die Hände oder Füße direkt an den Schultern oder Hüften an. Hypoplasien können durch Schädigung normal angelegter und ausgebildeter Organe noch in der Fetalzeit entstehen (Gehirn, Thyreoidea).

- Dysgenese

Dysgenesien werden Bildungen genannt, die in ihrer histogenetischen Differenzierung gestört sind. Sie können am normalen Ort (orthotop) oder auch an einem fremden Ort (dystop) lokalisiert sein. Sie sind meist genetisch bedingt und betreffen besonders die Keimdrüsen (Gonaden-

dysgenese). Teratome sind gut- oder bösartige Geschwülste, die mehrerer Gewebekomponenten enthalten.

4.5.3 Epidemiologie der Entwicklungsfehler

Für etwa 50 bis 60% der Missbildungen ist die Ursache unbekannt [Moore 1998] (Abbildung 1.1). Einzelne leichte Entwicklungsfehler (Anomalien) werden etwa bei 14% der Neugeborenen festgestellt [Jones 1997 in Moore 1998]. 90% der Kinder mit 3 oder mehr leichten Entwicklungsfehlern (dysmorphe Stigmata) besitzen eine oder mehrere zusätzliche schwere Missbildungen [Connor 1987, Jones 1997; in Moore 1998]. Etwa 3% der Neugeborenen zeigen bei der Geburt feststellbare schwere Missbildungen. 0,7% der Neugeborenen leiden unter mehreren schweren Missbildungen. Viele dieser Kinder sterben während der Kindheit [Shiota 1987, Shepard 1989, Kaufman 1991; in Moore 1998]. Gewisse Missbildungen manifestieren sich erst im Verlaufe der ersten Lebensjahre und andere werden erst spät diagnostiziert. Die Frequenz der Entwicklungsfehler steigt deshalb unter Kindern bis zum 2. Lebensjahr auf etwa 6% an und unter Kindern bis zum 5. Lebensjahr auf etwa 8% an [Connor 1987, Nelson 1989; in Moore 1998].

Etwa 7 bis 10% der Missbildungen sind Disruptionen, die durch Hemmung der normalen Entwicklung zustandekommen. Sie werden durch exogene Faktoren verursacht (z.B. Viren, Arzneimittel, Suchtmittel) [Persaud 1985, Persaud 1990, Thompson 1991; in Moore 1998]. Diesen Missbildungen kommt eine besondere Bedeutung zu, da diese vermeidbar sind.

Es wird geschätzt, dass für 30% aller Missbildungen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. Auf sämtliche Missbildungen bekannter Ursache bezogen, scheinen genetische Faktoren für etwa 85% der Fälle verantwortlich zu sein. Für die Vielzahl genetisch bedingter Syndrome muss beachtet werden, dass die genetischen Faktoren sich je nach Individuum unterschiedlich stark auswirken [El Shafie 1981].

Die Normogenese umfasst die Decodierung der genetischen Information, Genexpression und ihre Realisierung. Jeder dieser Teilschritte und dessen Steuerung ist einzeln störbar. Barnes [1968 in Hinrichsen 1990] zeigte, dass bei der Übertragung des Genotyps in den Phänotyp drei Ebenen der Störung zu unterscheiden sind: die Ebene der Replikation, Transkription und Translation. Zusätzlich unterliegt das RNA-Processing vielfältigen Steuerungs-, Aktivierungs- und Hemmmechanismen und -faktoren. Die Vielfalt möglicher Schädigungspunkte macht die Aufklärung teratogenetischer Mechanismen schwierig.

5

Ergebnisse

5.1 Epidemiologie der Lippen- und Gaumenspalten

5.1.1 Geographische Aufteilung des Kollektivs

Am Zentrum für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten am Universitätsspital Basel sind 323 Patienten mit Geburtsdaten zwischen dem 01.01.1978 und dem 01.07.1999 registriert. Bei 310 (96%) von 323 Patienten liegt eine vollständige Krankenakte vor, da die Behandlung am Basler Spaltzentrum durchgeführt wurde. Von 13 Patienten liegen nur Informationen zur Spalt-diagnose und zu den Personalien vor. Ihre Krankenakten sind unvollständig bezüglich Anamnese und klinischen Untersuchungen, weil die Patienten umgezogen sind oder die Behandlung an einem anderen Ort aufgenommen haben.



Abbildung 5.1: Grenzüberschreitendes Versorgungsgebiet des Zentrums für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten des Universitätsspitals Basel.

Das engere deutsch-schweizerische Versorgungsgebiet des Spaltzentrums wird geographisch wie folgt festgelegt:

Kanton Basel-Stadt; Kanton Basel-Landschaft; nordwestlich der Aare gelegener Teil des Kantons Aargau; nördlicher Teil des Kantons Solothurn (Bezirk Dorneck und Thierstein); Landkreis Lörrach und Landkreis Waldshut-Tiengen (Postleitzahlen 79400 bis 79899).

Gemäss ihres Wohnortes wird zwischen Patienten, die aus dem definierten Versorgungsgebiet stammen (lokale Patienten) und solchen, die nicht aus dem definierten Versorgungsgebiet stammen (auswärtige Patienten) unterschieden. Es wird festgehalten, ob der Patient von der Schweiz oder von Deutschland aus ans Spaltzentrum gelangte.

Bei den 323 registrierten Fällen handelt es sich um 257 lokale und 66 auswärtige Patienten. Das behandelte Kollektiv am Spaltzentrum stammt etwa zu gleichen Teilen aus Deutschland und der Schweiz. Durchschnittlich werden jedes Jahr 15 neue Fälle am Spaltzentrum behandelt.

Tabelle 5.1: Fallzahlen des Spaltzentrums des Universitätsspitals Basel nach geographischer Herkunft der Patienten.

D=Wohnsitz in Deutschland; CH=Wohnsitz in der Schweiz; * 1 Patient aus Frankreich und 1 Patient aus Italien

Zeitraum	Anzahl der Patienten nach geographischer Herkunft				
	Insgesamt	lokale Patienten		auswärtige Patienten	
		CH	D	CH	D
1978-1982	62	21	33	2	6
1983-1987	76	34	29	6	7
1988-1992	87	40	31	7	7 (2)*
1993-1997	71	26	22	11	12
1998	16	5	7	0	4
1.1. bis 1.7.1999	11	5	4	1	1
Insgesamt	323	131	126	27	39
Jahresdurchschnitt (1978-1998)	14.9	6	5.8	1.2	1.8

5.1.2 Spalthäufigkeit nach geographischer Region

Die verwendete trinationale Bevölkerungsstatistik aus dem Jahr 1990 erfasst sowohl das schweizerische, wie auch das deutsche Versorgungsgebiet. Die Geburtenrate aus dem Jahr 1990 wird über die 5-Jahresperiode 1988-1992 als konstant betrachtet. Für die Jahre 1988-1992 berechnet sich eine Spaltfrequenz von 1:703 für das schweizerische Versorgungsgebiet und

eine solche von 1:717 für das deutsche Versorgungsgebiet. Es ergibt sich somit für die Region Basel eine Geburtshäufigkeit eines Kindes mit einer Lippen- und Gaumenspalte von 1:711.

Tabelle 5.2: *Bevölkerungsstatistik und Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten im deutsch-schweizerischen Versorgungsgebiet des Spaltzentrums Basel [Wirtschaft und Gesellschaft am Oberrhein]*

	Einheit	Insgesamt	Hochrhein	Nord- westschweiz
Fläche	km ²	2943	1938	1005
Wohnbevölkerung 1990	1000	889.1	357.1	532
Lebendgeborene 1990	Anzahl	10101	4361	5740
Schätzung der Bevölkerung- sentwicklung 1990 – 2000	%		6.60%	0.10%
behandelte Patienten 1988 – 1992	Anzahl	71	31	40
Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten		1:711	31:(5*4361) =1:703	40:(5*5740) =1:717

Die schweizerischen bevölkerungsstatistischen Angaben der einzelnen Kantone sind detailliert nach Gemeinden ausgewiesen. Die Angaben zum schweizerischen Versorgungsgebiet sind auf

diesem Weg zusammenstellbar. Man berechnet für die Periode von 1988 bis 1992 eine Spaltfrequenz für das schweizerische Versorgungsgebiet von 1:725.

Tabelle 5.3: *Bevölkerungsstatistik und Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten im schweizerischen Versorgungsgebiet [Bundesamt für Statistik; Spezialerhebung]*

a = Geburtenzahlen erst seit 1990 nach Gemeinden verfügbar

Einheit		Nordwestschweiz	Basel-Stadt	Basel-Land	nordwestliches Aargau	nördliches Solothurn
Fläche	km ²	1167	37	517.6	436.12	176.9
Wohnbevölkerung 1990	1000	554.4	197.6	235.4	93.9	27.5
Lebendgeborene 1990	Anzahl	5821	1841	2521	1100	326
Lebendgeborene 1988 – 1992	Anzahl	29031	9230	12671	(5*1100) _a	(5*326) _a
behandelte Patienten 1988 – 1992	Anzahl	40				
Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten		40:29031 =1:725				

5.1.3 Häufigkeit der einzelnen Spalttypen

Unter den 257 lokalen und 66 auswärtigen Patienten wird die Häufigkeit der verschiedenen Spalttypen untersucht. Es wird zwischen isolierten und kombinierten Spaltformen des primären und sekundären embryonalen Gaumens unterschieden.

Tabelle 5.4: *Absoluter und relativer Anteil der Spalttypen im Kollektiv der lokalen und auswärtigen Patienten*

Spalttyp	lokale & auswärtige		lokale Patienten		auswärtige Patienten	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
primärer Gaumen	74	22.9	65	25.3	9	13.6
sekundärer Gaumen	120	37.2	101	39.3	19	28.8
primärer und sekundärer Gaumen	129	39.9	91	35.4	38	57.6
Insgesamt	323	100	257	79.6	66	20.4

5.1.4 Geschlechtsverteilung der einzelnen Spalttypen

Das lokale und auswärtige Patientenkollektiv wird bezüglich Geschlechtsverteilung unter den einzelnen Spalttypen getrennt ausgewertet. Sowohl im lokalen als auch im auswärtigen Kollektiv überwiegt das männliche Geschlecht unter den Spaltformen des primären embryonalen Gaumens und unter den kombinierten Spaltformen des primären und sekundären embryonalen

Gaumens. Unter den isolierten Spaltformen des sekundären embryonalen Gaumens überwiegt in beiden Kollektiven das weibliche Geschlecht.

Tabelle 5.5: *Geschlechtsverteilung der Spalttypen bei lokalen Patienten*

Spalttyp	Insgesamt		männlich		weiblich	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
primärer Gaumen	65	25.3	34	52.3	31	47.7
sekundärer Gaumen	101	39.3	48	47.5	53	52.5
primärer und sekundärer Gaumen	91	35.4	50	54.9	41	45.1
Insgesamt	257	100	132	51.4	125	48.6

Tabelle 5.6: *Geschlechtsverteilung der Spalttypen bei auswärtigen Patienten*

Spalttyp	Insgesamt	männlich	weiblich
	absolut	absolut	absolut
primärer Gaumen	9	5	4
sekundärer Gaumen	19	8	11
primärer und sekundärer Gaumen	38	25	13
Insgesamt	66	38	28

5.1.5 Seitenverteilung der Lippen- und Lippen-Gaumenspalten

Die Lippen- und Lippen-Gaumenspalten des lokalen und auswärtigen Patientenkollektives werden gemäss der betroffenen Seite ausgewertet. In den Untergruppen wird zusätzlich die Geschlechtsverteilung ermittelt. 156 von 257 lokalen Patienten haben eine Lippen- oder Lippen-Gaumenspalte. Von einer Lippen-Gaumenspalte ist die betroffene Seite ungewiss, sie wird nicht berücksichtigt. 47 von 66 auswärtigen Patienten haben eine Lippen- oder Lippen-Gaumenspalte.

Sowohl unter den lokalen als auch unter den auswärtigen Patienten ist die linke Seite häufiger betroffen. Die Linksseitigkeit ist im weiblichen Geschlecht ausgeprägter.

Tabelle 5.7: *Seitenverteilung nach Spalttyp und Geschlecht bei lokalen Patienten*

Spalttyp	Seite					
	links		rechts		beidseits	
	absolut (m/w)	%	absolut (m/w)	%	absolut (m/w)	%
primärer Gaumen	38 (19/19)	58.5	22 (12/10)	33.8	5 (3/2)	7.7
primärer und sekundärer Gaumen	34 (18/16)	37.8	25 (17/8)	27.8	31 (15/16)	34.4
Insgesamt	72 (37/35)	46.5	47 (29/18)	30.3	36 (18/18)	23.2

Tabelle 5.8: *Seitenverteilung nach Spalttyp und Geschlecht bei auswärtigen Patienten*

Spalttyp	Seite					
	links		rechts		beidseits	
	absolut (m/w)	%	absolut (m/w)	%	absolut (m/w)	%
primärer Gaumen	6 (3/3)	66.7	3 (2/1)	34.3	0	0
primärer und sekundärer Gaumen	15 (7/8)	39.5	6 (4/2)	15.8	17 (14/3)	44.7
Insgesamt	21 (10/11)	44.7	9 (6/3)	19.1	17 (14/3)	36.2

5.2 Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten

5.2.1 Häufigkeit von Begleitmissbildungen nach Spalttyp und Kollektiv

Von den 323 Fällen werden 13 Patienten ausgeschlossen, da ihre Krankenakte unvollständig bezüglich Anamnese und klinischer Untersuchung ist. 16 Patienten werden ausgeschlossen, da sie bis zum Abschluss der Erhebung am 31.08.99 ihr erstes Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Es verblieben 294 Fälle, deren Patientenberichte bezüglich weiterer Entwicklungsfehlern studiert werden. In der Auswertung werden nur schwere Entwicklungsfehler berücksichtigt (Tabelle A.1). Zusammengehörige Missbildungen werden einfach gezählt (Tabelle A.2).

Von 294 Patienten sind 46 (15.6%) von mindestens einem zusätzlichen schweren Entwicklungsfehler betroffen. Im lokalen Kollektiv sind mehr Patienten von Begleitmissbildungen betroffen als im auswärtigen Kollektiv. Im Gesamtkollektiv zeigen die Gaumenspalten am relativ häufigsten Begleitmissbildungen. Im lokalen Kollektiv zeigen die Lippen-Gaumenspalten am relativ häufigsten Begleitmissbildungen.

Unter den Fällen von Begleitmissbildungen ist der Spalttyp des sekundären embryonalen Gaumens (Gaumenspalten) am häufigsten, dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für das lokale Kollektiv.

Tabelle 5.9: Häufigkeit der Begleitmissbildungen nach Kollektiv und Spalttyp

Kollektiv	Anzahl		ohne Begleitmissbildungen		mit Begleitmissbildungen	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Patienten insgesamt						
primärer Gaumen	64	100	60	93.8	4 (9%)	6.2
sekundärer Gaumen	110	100	87	79.1	23 (50%)	20.9
primärer und sekundärer Gaumen	120	100	101	84.2	19 (41%)	15.8
Insgesamt	294	100	248	84.4	46(100%)	15.8
lokale Patienten						
primärer Gaumen	55	100	51	92.7	4 (10%)	7.3
sekundärer Gaumen	92	100	71	82.1	21 (53%)	17.9
primärer und sekundärer Gaumen	84	100	69	77.2	15 (37%)	22.8
Insgesamt	231	100	191	82.7	40(100%)	17.3
auswärtige Patienten						
primärer Gaumen	9	100	9	100	0	0
sekundärer Gaumen	18	100	16	88.9	2	11.1
primärer und sekundärer Gaumen	36	100	32	88.9	4	11.1
Insgesamt	63	100	57	90.5	6	9.5

5.2.2 Häufigkeiten von Begleitmissbildungen nach Spalttyp und Geschlecht

Unter den 231 lokalen Patienten wird die Geschlechtsverteilung der Spalttypen in Abhängigkeit von Begleitmissbildungen untersucht.

Unter den Lippen-Gaumenspalten ohne Begleitmissbildungen überwiegt das männliche Geschlecht. Unter den Lippen-Gaumenspalten mit Begleitmissbildungen überwiegt hingegen das weibliche Geschlecht.

Tabelle 5.10: *Geschlechtsverteilung der Spalttypen im Kollektiv von Patienten mit Begleitmissbildungen und im Kollektiv von Patienten ohne Begleitmissbildungen*

Spalttyp	Insgesamt			mit Begleitmissbildungen			ohne Begleitmissbildungen		
	absolut		%	absolut		%	absolut		%
	m	w		m	w		m	w	
primärer Gaumen	28	27	(51/49)	2	2	(50/50)	26	25	(51/49)
sekundärer Gaumen	41	51	(45/55)	10	11	(48/52)	31	40	(44/56)
primärer und sekundärer Gaumen	48	36	(57/43)	6	9	(40/60)	42	27	(61/39)
Insgesamt	117	114	(48/52)	18	22	(45/55)	99	92	(52/48)

5.2.3 Begleitmissbildungen und Spalttypen nach Genese der Spalten

Im Kollektiv der 231 lokalen Patienten werden die Lippen- und Gaumenspalten nach ihrer Genese eingeteilt. Es wird zusätzlich der Spalttyp und das Vorliegen von Begleitmissbildungen vermerkt.

Von den 191 Fällen ohne Begleitmissbildungen sind: 181 reine Spalten, 9 Fälle sind einem bekannten Missbildungstyp zuordenbar, 1 Fall ist ein unklarer Phänotyp.

Von den 40 Fällen mit Begleitmissbildungen sind: 8 Fälle einem bekannten Missbildungstyp zuordenbar; 32 Fälle sind unklare Phänotypen (23 ohne und 9 mit dysmorphen Stigmata).

Unter den Spalten mit bekannter Genese sind Begleitmissbildungen etwa in der Hälfte aller Fälle vorhanden. Bei den Spalten mit bekannter Genese ist nie der primäre embryonale Gaumen isoliert betroffen. Am häufigsten ist der sekundäre embryonale Gaumen betroffen.

Unter den unklaren Phänotypen sind in 32 von 33 Fällen Begleitmissbildungen vorhanden. Kinder mit dysmorphen Stigmata zeigen keine isolierten Spalten des primären embryonalen Gaumens. Am häufigsten ist der sekundäre embryonale Gaumen betroffen.

Tabelle 5.11: Einteilung der Lippen- und Gaumenspalten nach ihrer Genese, mit Angaben von Spalttyp und Begleitmissbildungen in den Untergruppen.*a: Alkoholembryopathie; Toxoplasmose und Methadonentzug**b: velo-cardio-faciales Syndrom (Shprintzen Syndrom)**c: Deletion am langen Arm des Chromosom 10; Trisomie 21; Deletion 3q in Mosaikform**d: 2mal Pierre-Robin-Sequenz**aa: Alkoholembryopathie**bb: van der Woude Syndrom**cc: interstitielle Deletion Chromosom 11 (mit Pierre-Robin-Sequenz)**dd: 6mal Pierre-Robin-Sequenz*

formale oder kausale Genese	Insgesamt		primärer Gaumen		sekundärer Gaumen		prim. und sekund. Gaumen	
	Begleitmissbildungen							
	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne
Spalte		181		51		62		68
Spalte bei bekannter Genese								
Embryopathie	2a	1aa			2	1		
monogen	1b	1bb			1			1
chromosomal	3c	1cc			1	1	2	
Sequenz	2d	6dd			1	6	1	
Spalte bei unklarem Phänotyp								
ohne dysmorphe Stigmata	23		4		12		7	
mit dysmorphen Stigmata	9	1			4	1	5	
Insgesamt	40	191	4	51	21	71	15	69

5.2.4 Art der Begleitmissbildungen

Unter den 40 lokalen Patienten mit Begleitmissbildungen treten 77 schwere Missbildungen auf. Die Missbildungsdiagnosen sind der Tabelle A.4 im Anhang zu entnehmen. Die Missbildungen werden gemäss der betroffenen Organsysteme zusammengefasst. Es werden 11 Organsysteme unterschieden. Jeder Patient wird pro Organsystem nur einmal aufgeführt. Es wird zusätzlich vermerkt, ob die Missbildung im Rahmen eines bekannten Missbildungssyndroms auftritt. Die 6 Fälle mit einem bekannten Missbildungssyndrom sind im Anschluss an die Tabelle A.4 aufgeführt.

Unter den 34 Patienten mit Mehrfachmissbildungen unklarer Genese, waren mit absteigender Häufigkeit folgende Organsysteme betroffen (Tabelle 5.13): Extremitäten, Zentralnervensystem, Herz-Kreislaufsystem, Gesichtsschädel, uropoietisches System, Skelettsystem, endokri-

nes System, Genitalsystem und Magen-Darm-System. Die Missbildungen im Rahmen von bekannten Missbildungssyndromen betreffen am häufigsten das Herz-Kreislaufsystem.

5.2.5 Anzahl betroffener Organsysteme

Unter den 40 lokalen Patienten mit Begleitmissbildungen wird untersucht, wieviel verschiedene Organsysteme von den Missbildungen betroffen sind. Die 6 Patienten mit einem bekannten Missbildungssyndrom und die 17 Patienten mit dysomorphen Stigmata werden zusätzlich als Untergruppen aufgeführt.

Etwa bei der Hälfte der Patienten sind die Begleitmissbildungen auf ein Organsystem beschränkt, bei einem Viertel der Patienten auf zwei Organsysteme.

Unter den 8 Patienten mit 3 und mehr betroffenen Organsystemen sind bei 7 dysmorphe Stigmata vorhanden und bei 3 liegt ein bekanntes Missbildungssyndrom vor.

Tabelle 5.12: Anzahl betroffener Organsysteme bei Patienten mit Begleitmissbildungen
abs.= absolut

	Insgesamt		Anzahl betroffene Organsysteme							
			1		2		3		4 +	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Fälle von Begleitmissbildungen	40	100	22	55	10	25	4	10	4	10
~ bei bekanntem Missb.-Syndrom	6		2		1		2		1	
~ mit dysomorphen Stigmata	17		4		6		3		4	

5.2.6 Vergleich mit der Missbildungshäufigkeit der Gesamtbevölkerung

Unter den lokalen Patienten wird die Häufigkeit, mit der die Organsysteme von Missbildungen betroffen sind, ermittelt. Den Resultaten werden Häufigkeitsangaben aus einer Obduktionsstudie gegenüber gestellt [Höpker 1984]. Diese widerspiegeln die Missbildungshäufigkeit der Organsysteme in der Gesamtbevölkerung. 6 der 231 Patienten werden ausgeschlossen, da sie ein bekanntes Missbildungssyndrom haben.

Unter den Spaltpatienten sind Missbildungen aller Organsysteme gehäuft. Folgende Organsysteme haben unter Spaltpatienten eine 5-fache oder höhere Missbildungshäufigkeit gegenüber der Gesamtbevölkerung (absteigend): Gesichtsschädel, endokrines System, Extremitäten, Skelettsystem, Zentralnervensystem.

Folgende Organsysteme haben unter Spaltpatienten eine 2-fache oder geringere Missbildungshäufigkeit gegenüber der Gesamtbevölkerung (absteigend): Uropoietisches System, Genitalsystem, Herz-Kreislaufsystem, Magen-Darm-System. Das respiratorische System und die Organe des Abdomens sind nicht von Begleitmissbildungen betroffen.

Tabelle 5.13: Vergleich der Häufigkeit schwerer Missbildungen zwischen Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten und der Gesamtbevölkerung

Obduktionskollektiv (Gesamtbevölkerung): 77282

Lokales Kollektiv der vorliegenden Untersuchung (Spaltpatienten): 225

(a): Prozentualer Anteil der Fälle von Organsystemmissbildungen im Obduktionskollektiv

(b): Prozentualer Anteil der Fälle von Organsystemmissbildungen im lokalen Spaltkollektiv

(b)/(a): x-fach erhöhte Inzidenz von Organsystemmissbildungen unter Spaltpatienten im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung

Organsystem	Gesamtbevölkerung		Spaltpatienten		(b)/(a)
	absolut	% (a)	absolut	% (b)	
Extremitäten	471	0.61	14	6.2	10-fach
Zentralnervensystem	545	0.75	12	5.3	7-fach
Herz-Kreislaufsystem	1565	2.03	10	4.4	2-fach
Gesichtsschädel (ohne Spalten)	177	0.23	9	4.0	17-fach
uropoietisches System	982	1.27	6	2.7	2-fach
Skelettsystem	287	0.37	5	2.2	6-fach
endokrines System	139	0.18	3	1.3	7-fach
Magen-Darm-System	510	0.66	2	0.9	1-fach
Genitalsystem	349	0.45	2	0.9	2-fach
respiratorisches System	379	0.49	0	0.0	
Organe des Abdomens	456	0.59	0	0.0	
Missbildungskombinationen bekannter Genese	221	0.27	6	2.6	10-fach

6

Diskussion

6.1 Lippen- und Gaumenspalten

6.1.1 Geographische Aufteilung des Kollektivs

In den verangenen zwei Jahrzehnten wurden am Zentrum für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten des Universitätsspitals Basel 323 Patienten betreut, die zwischen dem 01.01.1978 und 01.07.1999 geboren wurden. Die Fallzahlen der 5-Jahres-Perioden ab 1978 zeigen Schwankungen zwischen 62 (1978-1982) und 87 (1988-1992) Fällen. Die Aufteilung nach lokalen und auswärtigen Patienten zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der auswärtigen Patienten am Patientenkollektiv des Spaltzentrums seit 1978. Der Anstieg entfällt zu gleichen Teilen auf auswärtige Patienten aus der Schweiz und aus Deutschland.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so scheint die Fallzahl von 62 Patienten (1978-1982) auf 71 Patienten (1993-1997) im Laufe der Jahre angestiegen zu sein. Bei getrennter Betrachtung von lokalen und auswärtigen Patienten zeigt sich hingegen eine Abnahme von 54 lokalen Patienten (1978-1982) auf 48 (1993-1997). Diese Abnahme der Fallzahl lokaler Patienten wird durch eine dem Betrag nach grössere Zunahme der Fallzahl auswärtiger Patienten mehr als ausgeglichen. Es ist ersichtlich, dass durch reine Betrachtung des Gesamtkollektivs eine Verfälschung der vorliegenden regionalen Häufigkeitsverhältnisse entstehen kann. Für die Berechnung der Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten muss deshalb das auswärtige Kollektiv ausgeschlossen werden.

Das Kollektiv auswärtiger Patienten ist in seiner Grösse und Zusammensetzung von verschiedenen, zentrumsspezifischen Faktoren abhängig. Eine Unterscheidung zwischen lokalen und auswärtigen Patienten ist deshalb sinnvoll. Dies verbessert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Spaltzentren untereinander. Patienten, die aus jener Umgebung stammen, die primär durch dieses Behandlungszentrum versorgt wird, gelten als lokale Patienten (Abschnitt 3.3.1). In den folgenden statistischen Erhebungen wird die Unterscheidung zwischen lokalen und auswärtigen Patienten vollzogen. Dabei wird speziell beachtet, in welcher Art und Weise sich die beiden Kollektive unterscheiden.

6.1.2 Bevölkerungsstatistik und Häufigkeit der Lippen- und Gaumenspalten

Das deutsch-französisch-schweizerische Gebiet am Oberrhein umfasst aufgrund seiner topographischen Lage zwischen Jura, Vogesen und Schwarzwald eine naturräumlich zusammenge-

hörende Landschaft. Staatlich ist diese Region getrennt, doch fordert das Leben und Arbeiten der Menschen in diesem gemeinsamen Grenzraum nach gemeinsamen Problemlösungen. Wie kann beispielsweise der Entwicklung der Agglomerationen Rechnung getragen werden, wenn diese immer mehr Kantons- und Landesgrenzen überschreiten, die Politik aber durch kantonale und nationale Strukturen geprägt bleibt? Welches sind zweckmässige Grossregionalisierungen, wenn es um die gemeinsame Bereitstellung von Infrastrukturen oder öffentlichen Dienstleistungen geht [Wirtschaft und Gesellschaft am Oberrhein]?

Grossregionalisierung ist ein grundlegender Entwicklungstrend in Wirtschaft, Politik und Gesellschaft. Die 60er Jahre waren von einer intensiven Regionalisierung geprägt, von der Schaffung und Anpassung regionaler Strukturen [Bundesamt für Statistik 1999]. Aus dieser Zeit stammt ein Gliederungsvorschlag von Waldemar Jucker (1965), der ausser auf Naturbegebenheiten auch auf der Existenz von nationalen Wirtschaftszentren beruht. Seine Aufgliederung zeigt grenzüberschreitende Regionalisierung und ist losgelöst von der kantonalen Gliederung. Seine als "Regio Basiliensis" dargestellte Grossregion deckt sich, bis auf das französische Grenzgebiet, exakt mit dem natürlich entstandenen Versorgungsgebiet des Spaltzentrums Basel.

Das Bundesamt für Statistik entwickelte grossregionale Gebiete, die für Regionalvergleiche im Lande selbst und mit anderen Regionen Europas dienen. Diese Regionalisierung ist ein Äquivalent zur NUTS-Gliederung (Nomenclature des unités statistiques européennes) von Eurostat, dem statistischen Amt der Europäischen Union. Die entstandene Gliederung des Landes in sieben Grossregionen als Zusammenfügung von Kantonen deckt sich aber nicht mit dem Versorgungsgebiet des Basler Spaltzentrums und kann deshalb für eine Berechnung der Spaltfrequenz nicht verwendet werden. Wie von Waldemar Jucker (1965) beschrieben, entwickelte sich die Versorgungsregion des Basler Spaltzentrums offensichtlich eher durch wirtschaftliche Konzentrationsprozesse, in deren Folge sich Arbeitsmarkregionen ausdehnen und Einzugsgebiete mittlerer und grösserer Zentren sich zu überschneiden beginnen.

Die Gemeinschaftsveröffentlichung "Wirtschaft und Gesellschaft am Oberrhein" enthält kommentiertes Datenmaterial aus dem Jahr 1990 über wirtschaftliche und gesellschaftliche Strukturen und Entwicklungen am Oberrhein für die grenzüberschreitende Region Basel (Elsass, Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz, Basel-Stadt, Basel-Landschaft). Daraus lässt sich das Versorgungsgebiet des Spaltzentrums Basel rekonstruieren. Diese Gemeinschaftsstatistik erscheint nicht jährlich. Um dennoch die Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten über einen grösseren Zeitraum zu bestimmen, wurde für die 5-Jahres-Periode um 1990 (1988-1992) eine konstante Geburtenzahl angenommen. Die berechnete Frequenz liegt für das schweizerische Gebiet bei 1:717 und für das deutsche Gebiet bei 1:703. Als Gesamtfrequenz ergibt dies 1:711 (1,41:1000).

Die Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten wird für das lokale, schweizerische Versorgungsgebiet anhand von Geburtsstatistiken aus den Jahren 1988-1992 zusätzlich überprüft. Für die Teilgebiete des Kantons Aargau und Solothurn muss die Geburtenzahl von 1990 als konstant angenommen werden, da eine Geburtenregistrierung nach Gemeinden erst seit 1990 existiert. Da die Geburtenzahlen zwischen 1988 und 1992 stetig gestiegen sind, ist das 5-fache der Geburtenzahl aus dem Jahre 1990 eine gute Näherung für die Gesamtgeburtenzahl der Jahre 1988 bis 1992. Die auf diesem Weg ermittelte Frequenz liegt bei 1:725 (1,38:1000) für die Jahre 1988-1992. Die Geburtenzahl des Kantons Basel-Stadt zeigt eine Varianz von 97 über die Jahre 1988-1992, bei einer durchschnittlichen Geburtenzahl von 1846 pro Jahr.

Sowohl in der Schweiz als auch in Deutschland gibt es mehrere Behandlungszentren für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten. Die Patienten können ihren Behandlungsort frei wählen.

Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten aus dem engeren Versorgungsgebiet ein anderes Behandlungszentrum aufsuchten und deshalb von der vorliegenden Arbeit nicht erfasst wurden. Geht man davon aus, dass in beiden Ländern die Spaltfrequenz dieselbe ist, müsste eine solche Abwanderung im schweizerischen und deutschen Gebiet etwa im selben Ausmass stattgefunden haben, da sich die erhobenen Frequenzen kaum unterscheiden. Die Ähnlichkeit der Frequenzen kann auch ein Hinweis auf eine weitestgehend vollständige Erfassung aller Fälle von Lippen- und Gaumenspalten im Versorgungsgebiet sein. Die angegebenen Frequenzen stellen in jedem Falle Mindestwerte dar.

Die meisten grösseren Untersuchungen an kaukasischen Kollektiven zeigen Frequenzen von 0,6 bis 1,35:1000 Lebendgeburten [Leck 1976]. Eine Europaweite Frequenz für die Jahre 1980-1988 wird durch die Organisation EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) bestimmt. Sie ermittelt eine Frequenz von 1,45 bis 1,57:1000 aufgrund von 2771 Fällen bei 1833128 Geburten [Derijcke 1996]. Einzelne Studien dieses Programmes schliessen auch Totgeburten ein.

Tabelle 6.1: Häufigkeit von Lippen- und Gaumenspalten in der Literatur
Geb.=Geburten

Autoren	Ort	Spaltfrequenz (1/x Geb.)	Spaltfrequenz (x/1000 Geb.)
Duyne 1963	Niederlande	1/813-725	1.23-1.38
“Belgium Congenital Register, Antwerpen”	Belgien	1/694	1.44
EUROCAT	Belgien	1/667	1.5
Fogh-Andersen 1939	Dänemark	1/665	1.50
Neumann 1985 (1974-1983)	Rostock	1/641	1.56
Neumann et al. 1963	Köln-Düsseldorf	1/579	1.72
Rintala 1982	Finnland	1/575	1.74
Henriksson 1971	Schweden	1/568	1.76
Tolarova 1987 (1964-86)	Tschechien	1/552	1.81
Coupland 1988	England	1/549	1.82
Jensen 1976-1981	Dänemark	1/529	1.89
Fogh-Andersen 1962	Dänemark	1/523	1.91
Fara 1970	CSSR	1/510	1.96
Abyholm 1978	Norwegen	1/480	2.08
Berndorfer 1963	Ungarn	1/454	2.20
Rosenthal 1963	Berlin	1/435	2.29

Die ermittelte Frequenz von 1:711 (1,41:1000) liegt im unteren Bereich der Literaturangaben. Der ermittelte Wert in der vorliegenden Arbeit stellt aufgrund der verwendeten Methodik einen Mindestwert dar (Ausschluss auswärtiger Patienten, Untersuchung eines Behandlungskollektivs, mehrere schweizerische Behandlungszentren). Bezüglich der divergierenden Ergebnisse in der Literatur muss auf die Vielzahl verschiedener Erhebungsmethoden hingewiesen werden, die

sich stark auf die Ergebnisse auswirken: Geburtsregister, Missbildungsregister, Behandlungskollektive, Lebendgeburten, Lebend- und Totgeburten [Christensen 1992] (Abschnitt 3.3.).

6.1.3 Häufigkeitsverteilung nach Spalttypen und Kollektiven

Isolierte Spalten des primären embryonalen Gaumens (Lippenspalten) werden in etwa 25-35% der gesamten Fälle (Lippen- und Gaumenspalten) beobachtet [Leck 1976]. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur divergieren kaum. Die verbleibenden, etwa 70% der Fälle, teilen sich auf die Spaltformen des sekundären embryonalen Gaumens (Gaumenspalten) und auf die kombinierten Spalten des primären und sekundären embryonalen Gaumens auf. Dabei überwiegt meist die Anzahl der kombinierten Spalten (Lippen-Gaumenspalten) mit einem Anteil von 40-50% [Derijke 1996, Andrä 1996]. Einzelne Studien zeigen jedoch unter den verbleibenden Fällen ein Überwiegen der isolierten Spalten des sekundären Gaumens gegenüber kombinierten Spalten [Neumann 1994 in Andrä 1996, Rintala 1982 in Derijke 1996] (Tabelle 1.3).

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigt in 22,9% der Fälle Lippenspalten. In den restlichen Fällen überwiegen die Lippen-Gaumenspalten mit 39,9% gegenüber 37,2% Gaumenspalten. Dies entspricht einer Mehrheit der mitgeteilten Häufigkeitsverteilungen in der Literatur. Betrachtet man isoliert das Kollektiv der lokalen Patienten, so zeigt sich eine Umkehrung der Verhältnisse: Die Gaumenspalten (39,3%) überwiegen im Vergleich zu den Lippen-Gaumenspalten (35,4%). Diese Verhältnisse kommen der Untersuchung von Neumann et al. (1994) am nächsten (Tabelle 1.3). In der vorliegenden Arbeit ist die Häufigkeit der Gaumenspalten etwas tiefer und jene der Lippen-Gaumenspalten etwas höher verglichen mit dem Gros der Literaturangaben. Die Häufigkeit der Lippenspalten stimmt mit dem Durchschnitt der Literaturangaben überein.

Angenommen die Frequenz der einzelnen Spalttypen ist innerhalb der Europiden weitgehend konsistent, so müssen die festgestellten Unterschiede auf methodische Aspekte zurückzuführen sein. Das Überwiegen der Gaumenspalten gegenüber den Lippen-Gaumenspalten hat möglicherweise zwei Gründe:

- Im Versorgungsgebiet des Spaltzentrums werden Gaumenspalten sehr vollständig erfasst und einer Behandlung im Spaltzentrum zugeführt. Dieser Umstand ist der guten Zusammenarbeit mit Ärzten aus der Privatpraxis und aus anderen Kliniken zu verdanken. In der vorliegenden Studie sind im Gegensatz zu vielen anderen Studien submuköse Spalten miteingeschlossen.
- Es erfolgt eine Veränderung der Häufigkeitsverhältnisse durch den Ausschluss der auswärtigen Patienten. Im isolierten Kollektiv der auswärtigen Patienten überwiegen stark die Lippen-Gaumenspalten (57,6%) gegenüber isolierten Spalten (Tabelle 5.4). Das bedeutet, dass vornehmlich Patienten mit Lippen-Gaumenspalten das Behandlungszentrum aus der weiteren Entfernung aufsuchen.

Es gibt praktische Gründe, die für solche Umstände sprechen. Patienten mit schweren Defekten können indirekt an das Behandlungszentrum gelangt sein, nachdem sie andernorts bereits eine Erstversorgung erhalten haben. Eine lange Anreise zur Behandlung steht stärker im Hintergrund, falls ein schwerer Defekt vorliegt. Die Bedeutung des Behandlungsortes nimmt mit dem Schweregrad des Defektes für den Patienten und seine Angehörigen zu. Defekte geringeren Ausmasses werden zuweilen ausserhalb spezialisierter Behandlungszentren versorgt. Solche Faktoren wirken sich um so stärker auf ein Behandlungskollektiv aus, je grösser das Versorgungsgebiet des Behandlungszentrums ist und je stärker ein bestimmtes Behandlungszentrum eine Ausnahmestellung gegenüber umliegenden Behandlungszentren einnimmt.

In Basel stammt folgender Anteil aller Patienten eines Spalttyps von ausserhalb des engeren Versorgungsgebietes: 29% der Lippen-Gaumenspalten, 12% der Lippenspalten, 15% der Gaumenspalten. In der Literatur finden sich keine Vergleichszahlen.

6.1.4 Geschlechtsverteilung der einzelnen Spalttypen

Bezüglich der Geschlechtsverteilungen wird üblicherweise zwischen dem Typ 1 und Typ 2 nach Fogh-Andersen unterschieden. Dies beruht auf der Ansicht, dass Lippenspalten und Lippen-Gaumenspalten (Typ 1), ihrer Genese nach näher verwandt sind miteinander als mit den isolierten Gaumenspalten (Typ 2) (Fogh-Andersen 1942a,b). Im allgemeinen kommt beim Spalttyp 1 das männliche Geschlecht etwa doppelt so häufig vor wie das weibliche Geschlecht. Beim Spalttyp 2 verhält es sich gegensätzlich: Das weibliche Geschlecht ist mindestens gleich oft oder bis zu 1,5mal häufiger vertreten.

Tabelle 6.2: Häufigkeitsverteilung der Lippen- und Gaumenspalten (Typ 1 und Typ 2) in Abhängigkeit vom Geschlecht [Cornel 1992, Andrä 1996].
m: männlich; w: weiblich

Studie		Typ 1		Typ 2	
		m	w	m	w
Fogh-Andersen 1960	absolut	347	151	43	84
	%	55.52	24.16	6.88	13.44
	Relation	2.3	1	1	1.95
Stech 1984	absolut	167	91	40	48
	%	48.27	26.3	11.56	13.87
	Relation	1.84	1	1	1.2
Neumann 1994	absolut	636	351	258	370
	%	37.35	20.61	15.15	21.73
	Relation	1.81	1	1	1.43
vorliegende Arbeit lokales Kollektiv	absolut	84	72	48	53
	%	32	28	18	20
	Relation	1.16	1	1	1.1
vorliegende Arbeit Gesamtkollektiv	absolut	114	89	56	64
	%	35.3	27.6	17.3	19.08
	Relation	1.28	1	1	1.14

In der vorliegenden Arbeit überwiegt im lokalen Kollektiv beim Spalttyp 1 das männliche Geschlecht lediglich um das 1,16-fache gegenüber dem weiblichen Geschlecht. Beim Spalttyp 2 war das Verhältnis zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht mit 1,1:1 beinahe ausgeglichen.

Vergleicht man die Resultate mit anderen Studien, (Tabelle 6.2) so wird deutlich, dass im Kollektiv der vorliegenden Arbeit verhältnismässig mehr Gaumenspalten und weniger Lippen-Gaumenspalten vorliegen. Wie bereits diskutiert, kann diese Tendenz einerseits durch eine

erhöhte Diagnostik- und Behandlungsrate der Gaumenspalten verursacht sein, sowie durch den Ausschluss auswärtiger Patienten, die überdurchschnittlich von schweren Defekten (Lippen-Gaumenspalten) betroffen sind.

Das lokale Kollektiv enthält demnach einen relativ geringeren Anteil von schweren Spaltdefekten. Eine Zunahme des männlichen Geschlechtsanteils bei zunehmendem Ausmass des Spaltdefektes wurde mehrmals beschrieben [Shprintzen 1985, Tolarova 1987a,b in Cornel 1992], sodass ein Fehlen besonders schwerer Spaltdefekte ein Überwiegen des männlichen Geschlechts vermindert.

Obwohl sich diese Effekte in der Auswertung des Gesamtkollektivs bestätigen, bleiben insbesondere die Geschlechtsunterschiede für Lippen-Gaumenspalten geringer als in anderen Studien. Für isolierte Gaumenspalten berichtete Christensen [1994] und Fogh-Andersen ein beinahe ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis von 1,02:1 (w:m) was dem Geschlechtsverhältnis von 1,1:1 (w:m) im lokalen Kollektiv sehr nahe liegt.

6.1.5 Seitenverteilung der Lippen- und Lippen-Gaumenspalten

Einstimmig wird berichtet, dass die linke Seite etwa doppelt so häufig betroffen ist, wie die rechte Seite. Dieses Verhältnis ist bei allen Spaltformen annähernd gleich. Eine plausible Erklärung für diese Linksbetonung gibt es bis heute nicht. Segin und Stark (1961) [Andrä 1996] sind der Ansicht, dass die Linksbetonung mit der Rechtsdrehung des Kopfes während der Schwangerschaft in Zusammenhang stehen könnte. Der Ursprung der Blutzufuhr für die Gefässe der rechten fetalen Gesichtshälfte liegt am Aortenbogen näher herzwärts und der Zufluss liegt in einer direkteren Blutstromlinie als auf der linken Seite. Die Linksbetonung könnte demnach mit Unterschieden in der Blutversorgung im Zusammenhang stehen [Johnston 1980 in Cornel 1992].

In der vorliegenden Arbeit ist die Linksseitigkeit der Spalten weniger ausgeprägt als in anderen Studien. In der Aufschlüsselung nach dem Geschlecht zeigt sich für Lippen- und Gaumenspalten eine deutlichere Linksseitigkeit für das weibliche Geschlecht (li:re=35:18) als für das männliche Geschlecht (li:re=37:29) (Tabelle 5.7). Angesichts der fehlenden Kenntnisse über die Genese der Linksbetonung und der geringen Fallzahl ist keine sinnvolle Interpretation möglich.

Tabelle 6.3: Seitenbefall beim Spalttyp 1 nach Fogh-Andersen (Lippen- und Lippen-Gaumenspalten) [Andrä 1996]

Diagnose	Seitenbefall		
	absolute Zahlen		Relation
	links	rechts	links : rechts
Neumann 1986			
primärer Gaumen	297	157	1.89/1
primärer- und sekundärer Gaumen	412	192	2.14/1
Neumann 1994			
primärer Gaumen	293	129	2.27/1
primärer- und sekundärer Gaumen	388	177	2.19/1
lokales Kollektiv			
primärer Gaumen	38	22	1.72/1
primärer- und sekundärer Gaumen	34	25	1.36/1
Gesamtkollektiv			
primärer Gaumen	44	25	1.76/1
primärer- und sekundärer Gaumen	49	31	1.58/1

6.2 Methodische Probleme bei Missbildungsstatistiken

Jede Methodik führt zu einer eingeschränkten Aussagekraft einer Statistik. Methodische Aspekte der Erhebung haben zusammen mit der begrifflichen Festlegung des Terminus Missbildung entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeitsziffern in Statistiken. Die Wahl der Methodik zur Aufzeichnung der Fälle muss der Art und Quantität der zu Verfügung stehenden Informationsquellen angepasst sein [Weatherall 1976]. Die Zusammenstellung der wichtigsten methodischen Aspekte [Höpker 1984] von Statistiken zu Missbildungshäufigkeiten soll deren Unsicherheitsbereich verdeutlichen:

- Kein Erfassungssystem ist vollständig.
- Kinder machen den grössten Teil eines Missbildungskollektivs aus. Missbildungen können aber auch erst im Erwachsenenalter manifest werden.
- Klinische Untersuchungen stehen in ihrer Validität gegenüber Autopsiebefunden zurück. Die Validität der ärztlichen Diagnose ist zahlreichen Einflüssen unterworfen.
- Es muss angenommen werden, dass Missbildungen, die zu Ausfällen vitaler Funktionen führen oder äusserlich leicht erkennbar sind, überrepräsentiert sind gegenüber inneren Missbildungen oder solchen mit einer geringeren Symptomatik.

- Entscheidend sind Beobachtungszeit und damit Lebensalter des Kindes. Die gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von Missbildungen bei Neugeborenen beschränkt sich auf die ersten Stunden nach der Geburt.
- Die Definition der Missbildung im engeren Sinne muss Normvarianten von Entwicklungsfehlern abgrenzen.
- Falls Lebenszeichen beobachtet werden müssen, bleiben Totgeburten und der Grossteil der frühen Früchte unberücksichtigt. Ein wesentlicher Teil dieser Früchte zeigt Missbildungen, letale Mehrfachmissbildungen und Chromosomenaberrationen.
- Zum Studium der sensiblen intrauterinen Entwicklung ist die Frucht als Bezugsgrösse geeignet. Um die Wirksamkeit und Interaktion von äusseren und genetisch fixierten Einflüssen auf die Frucht zu untersuchen, ist die biologische Einheit von Mutter, Schwangerschaft und Vater die geeignete Bezugsgrösse.

Einige dieser Punkte werden nachfolgend näher diskutiert und durch bestehende Studien belegt.

6.2.1 Unterschiedliche Informationsquellen

Die Häufigkeitsangaben schwerer Missbildungen sind Mindestwerte, da Fehlermöglichkeiten bei der Ermittlung [Leyhausen 1963] der Missbildungen und bei den Erfassungssystemen [Schubert 1959, Emanuel 1973] bestehen. Missbildungsregister, Mortalitätsstatistiken und Statistiken grösserer Frauenkliniken geben Missbildungsraten zwischen 1,5 und 3,5% der Lebendgeborenen an [Höpker 1984]. Trotz der Meldepflicht jeder Geburt, jeder nach dem sechsten Monat erfolgten Fehlgeburt sowie der bei Geburt erkennbaren Missbildungen, ist die Anzahl gemeldeter Fälle kleiner als erwartet [Koch 1970 in Höpker 1984].

Khoury [1994a] verglich zwei verschiedene Programme miteinander. Er beschränkte sich auf eine Liste von klinisch gut feststellbaren schweren Missbildungen. Das "nationwide Birth Defects Monitoring program" baut seine Erhebungen auf den Austrittsberichten von Geburtskliniken auf. Das "Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program" ermittelt aufgrund von mehreren Quellen, sucht aktiv Fälle und kontrolliert die Kinder nach. Das letztere Programm ermittelte die dreifache Inzidenz im Vergleich zum erstgenannten. Rintala [1986] stellt fest, dass ein nationales Missbildungsregister die Fälle von Lippen- und Gaumenspalten zu 76% erfasste während durch das Patientenregister des Behandlungszentrums 90% aller Fälle erfasst wurden (100%=Fälle beider Register zusammen).

Durch klinische Missbildungsdiagnostik ermittelte Häufigkeitszahlen sind in der Regel kleiner als jene von patho-anatomischen Auswertungen. Evans [1980] verglich die Missbildungsraten seiner reinen Autopsiestudie mit einer klinisch-pathologischen Studie. Er stellte durchwegs höhere Missbildungsraten in der Autopsiestudie fest. Werden Missbildungsstatistiken an einem lebenden Kollektiv erstellt, so ist die Frage nach der Validität der ärztlichen Diagnostik entscheidend für alle weiteren Interpretationen. Höpker [1984] untersuchte für gegebene Missbildungen die Übereinstimmung oder Abweichung zwischen klinischen Angaben und Obduktionsbefund. Statistisch gesehen stellt er zwischen dem klinischen Hinweis und dem autopsisch verifizierten Sachverhalt Unabhängigkeit fest.

6.2.2 Erhebungszeitpunkt

Bei jeder Statistik, die sich mit der Häufigkeit von Missbildungen beschäftigt, ist die Festlegung der Art und insbesondere des Zeitpunktes der Patientenuntersuchung von grosser Bedeutung: Welche Anforderung werden an die Untersuchungsmethodik gestellt und zu welchem Zeitpunkt erfolgt die Untersuchung? Eckes [1977] fordert, dass die epidemiologische Erfassung sich

unbedingt über den Geburtstermin hinaus fortsetzen muss, zumal viele Formen von Defekten sich erst später manifestieren.

Ausgehend von einer Missbildungsfrequenz bei der Geburt von 3 bis 5% verdoppelt sich dieser Wert beinahe durch Nachuntersuchungen nach 1/2 und 1 Jahr [Neel 1958, Langman 1974; in Eckes 1977], obwohl inzwischen ein Prozentsatz infolge Lebensunfähigkeit ausgefallen ist. Schubert [1959] stellte fest, dass sich die Missbildungsfrequenz von 0,7% im Gebärsaal auf 7,5% nach Abschluss des ersten Jahres erhöht, nachdem die Neugeborenen nach 6 und 12 Monaten nachuntersucht wurden. Ausgehend davon schätzt er, unter Einbezug der Aborte und der Missbildungen die erst nach vielen Jahren in Erscheinung treten, eine wahre Missbildungsfrequenz von 10%. Zum selben Wert einer wahren Missbildungshäufigkeit unter Lebendgeborenen gelangt Klemetti [1978]. In seiner Studie zeigt sich ein deutlich geringer relativer Anstieg von schweren Missbildungen im Gegensatz zu leichten Missbildungen während der 7-jährigen Periode der Verlaufkontrollen. Laursen [1980] hat 5249 Kinder mit Herzmissbildungen verfolgt. Er stellt fest, dass innerhalb des ersten Lebensmonats bei 36% und innerhalb des ersten Lebensjahres bei 63% der Kinder die entsprechende Diagnose gestellt wurde.

In der vorliegenden Arbeit werden für die Erhebung der Begleitmissbildungen nur Kinder berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung ihr erstes Lebensjahr vollendet haben.

6.2.3 Leichte und schwere Missbildungen

Ein Hauptproblem ist die Festlegung und morphologische Abgrenzung der Missbildungen unter Beachtung der biologischen Variabilität: Wo sind die Grenzen zwischen Normvarianten und Missbildungen zu ziehen angesichts der grossen phänotypischen Variabilität des Menschen? Das Problem mündet in der Frage, was eigentlich normal ist [Höpker 1984]. Eine grundsätzliche Lösung des Problems scheint nicht möglich. Die Vorgehensweise wird auf den Konsens der Beteiligten, die Wiederholbarkeit der Untersuchung und die objektive Gültigkeit abzielen. In den meisten Missbildungsstatistiken hat sich eine Beschränkung auf schwere, morphologisch fassbare Veränderungen durchgesetzt, um möglichst weit ausserhalb der Variabilität zu bleiben [Roberts 1975, Weatherall 1976, Clearinghouse 1991, Khoury 1993].

Falls die Missbildungsstatistik die Ätiologie und Pathogenese der Missbildungen untersuchen will, so gibt es nach Höpker [1984] drei Überlegungen die gegen den Ausschluss leichter Missbildungen sprechen:

- Die Eigenschaft "leichte" oder "schwere" Missbildung ist von der Pathogenese als unabhängig anzusehen. Zwischen Einflussfaktor und Entwicklungsstörung besteht keine einfache quantitative Beziehung.
- Das Ausmass eines Defektes lässt zunächst keinen Rückschluss auf seine Entstehungsweise und seine Ursache zu. Die Pathogenese eines Defektes ist von seiner Bedeutung für den Träger unabhängig.
- Das mögliche Ausmass der Selektivität einer Missbildung in der Evolution ist von ihrer Pathogenese unabhängig.

Um pathogenetische Zusammenhänge sichtbar zu machen, müsste deshalb jede Auswahl und damit gezielte Einschränkung des Untersuchungsgutes unterbleiben. In der Vorliegenden Untersuchung steht jedoch die rein statistische Erhebung von Begleitmissbildungen im Vordergrund. Ausgangspunkt war die Frage nach einem bestimmten klinisch-praktischen Vorgehen bezüglich Begleitmissbildungen und nicht nach deren Ätiologie und Pathogenese. Auch um die Vergleichbarkeit mit anderen Statistiken zu gewährleisten, werden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich schweren- und leichten Missbildungen vorgenommen. Höpker [1984] gelangt

zum Schluss, dass praktische Überlegungen überwiegen und deshalb die Beschränkung auf schwere Missbildungen sinnvoll ist:

- Die Bewertung von Missbildungen in leicht und schwer ist inkonsistent und abhängig vom Wissensstand und den therapeutischen Möglichkeiten.
- Extremvarianten und harmlose Formabweichungen können zu Scheinassoziationen führen oder die echten Missbildungskorrelationen verdecken.
- Missbildungen, die als leicht angesehen werden oder kaum eine klinische Relevanz haben, werden unvollständig dokumentiert und statistisch erfasst.
- Soweit aus repräsentativem Untersuchungsmaterial ersichtlich, gibt es Zweifel an der Indikatorfunktion äusserer Anomalien für schwere innere Missbildungen und Missbildungskomplexe.

6.2.4 Prä- und Postnatale Sterblichkeit

Unterschiedliche Auswahl- und Einschlusskriterien für Kinder und Früchte führt zu grossen Unterschieden zwischen den Missbildungsstatistiken. Die Einbeziehung reifer Totgeborener verdoppelt oder verdreifacht die Rate der Missbildungen [Stocks 1970, Richards 1973; in Höpker 1984]. Ein wesentlicher Teil dieser Kinder zeigt Missbildungen und letale Missbildungskombinationen [Pauli 1994, Yang 1997]. Für die erheblich niedrigere Missbildungsrate Japans gegenüber anderen zivilisierten Ländern [Stenvenson 1966 in Höpker 1984], wird die Elimination der Mehrzahl abnormer Früchte vermutet.

Die perinatale Sterblichkeit der Kinder ist in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen. Entsprechend haben Missbildungen als Todesursache relativ in der perinatalen Sterblichkeit zugenommen [Molz 1970], da eine wirksame Missbildungsprävention bis heute unmöglich ist. Die Säuglingssterblichkeit (Anzahl Todesfälle im ersten Lebensjahr je 1000 Lebendgeborene) ist in allen mitteleuropäischen Ländern zwischen 1980 und 1996 stark zurückgegangen [Statistisches Jahrbuch der Schweiz 1999]. In den meisten Ländern konnte in dieser Periode die Säuglingssterblichkeit um mehr als 50% des Ausgangswertes gesenkt werden. In der Schweiz verringerte sie sich von 9,1 im Jahre 1980 auf 4,7 im Jahre 1996. Mit zunehmender Reduktion der Säuglingssterblichkeit stellen die angeborenen Missbildungen eine unbeeinflussbare Grösse dar [Busch 1980]. Nach verschiedenen Quellen beruhen 10 bis 30% aller perinatalen Sterbefälle auf Missbildung [Eckes 1977]. In der Schweiz werden bei einem Drittel aller verstorbenen Säuglinge Missbildungen als Todesursache angegeben. Die Säuglingssterblichkeit infolge von Missbildungen beträgt 2,17 bei einer schweizerischen Gesamtsäuglingssterblichkeit von 6,18 (1986-1992) [Bundesamt für Statistik 1998].

Aufgrund dieser Verhältnisse wird klar, dass zwischen Abortrate, Missbildungsrate, Säuglingssterblichkeit und Kindersterblichkeit eine enge Wechselwirkung bestehen muss [Höpker 1984]. Angaben über den Missbildungsanteil an der perinatalen und postnatalen Sterblichkeit sind deshalb ohne gleichzeitige Erhebung der Abortraten für eine pathogenetische Interpretation von beschränktem Wert.

6.2.5 Funktionelle Defekte

In der überwiegenden Mehrzahl von Mehrfachmissbildungen ist eine Beteiligung des Zentralnervensystems festzustellen [Smith 1964]. Die Ausdifferenzierung des Zentralnervensystems dauert lange und bleibt während dieser Zeit vulnerabel [Eckes 1977]. Die Proliferation und Differenzierung von Teilen der Grosshirnrinde und einigen Nuclei fällt in die Fetalzeit und sogar noch in die frühe Postnatalzeit. Entsprechend diesem Entwicklungsgang werden späte Schädigungen

gungsmöglichkeiten geltend gemacht, die zu irreparablen Verhaltensanomalien, Störungen von Aktivität und Koordination, zu Legasthenie, Leistungs- und Konzentrationsschwäche und dergleichen führen können (z.B. bei Proteinmangel, Rauschgiften, Quecksilber, Psycholeptika, Infektionen). Es muss in Frage gestellt werden, ob die übliche zeitliche Limitierung der Genese angeborener Missbildungen auf die frühe Embryonalzeit auch für das Zentralnervensystem sinnvoll ist.

Für viele Fälle geistiger Retardierung bleibt die Ätiologie und Pathogenese unbekannt, sodass nicht auf den Zeitpunkt der Schädigung geschlossen werden kann [Smith 1964]. Sofern das Zustandekommen von Verhalten und Intelligenzdefekten kausal mit Schädigungen während der Schwangerschaft verknüpft ist, wäre es angebracht, in solchen Fällen von angeborenen Missbildungen zu sprechen [Eckes 1977].

In der vorliegenden Arbeit werden ausschliesslich strukturell nachweisbare Defekte des Zentralnervensystems berücksichtigt, sofern vermutet wird, dass diese perinatal vorhanden waren und in einem Zusammenhang mit der geistigen Retardierung stehen. Berichte zur Beurteilung der Entwicklungszustände der Kinder stammen aus verschiedenen Kliniken und wurden aufgrund verschiedener Methoden erhoben. Funktionelle Defekte des Zentralnervensystems, bei denen kein morphologisches Korrelat erkennbar ist, werden von der Erhebung ausgeschlossen. Solche Defekte sind schwer objektivierbar und deshalb für den Vergleich mit anderen Statistiken schlecht verwertbar.

6.3 Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten

6.3.1 Häufigkeiten von Begleitmissbildungen in der Literatur

Die Angaben über Begleitmissbildungen bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten variieren stark. Die Unterschiede sind grösstenteils auf unterschiedliche Methoden der Studien zurückzuführen. Autoren, die Häufigkeiten ausschliesslich aufgrund von Geburtsstatistiken ermitteln, berichten in der Regel über kleine Anteile von Begleitmissbildungsfällen (7,5% [Knocks 1962 in Milerad 1997]). Es verdeutlicht die Wichtigkeit des Beobachtungszeitraumes bei der Ermittlung von Missbildungshäufigkeiten. Autoren, die sämtliche Patienten eines bestimmten Behandlungszentrums einschliessen, berichten in der Regel über grosse Anteile von Begleitmissbildungsfällen (63,4% [Shprintzen 1985]). Studien, die leichte Missbildungen miteinschliessen, berichten auch über hohe Frequenzen (27,7% [Emanuel 1973], 63,4% [Shprintzen 1985]). Die meisten Studien beschränken sich auf schwere Missbildungen, deren Definition jedoch unterschiedlich ausgelegt wird. Unterschiedliche Auffassungen bestehen insbesondere oft bezüglich Missbildungen, die häufig sind: Hüftgelenkdysplasie, geistige Retardierung, Epikanthus, Strabismus etc.

Die Vielfalt unterschiedlicher Methoden, Ein- und Ausschlusskriterien und Definitionen ist derart gross, dass die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich echten Unterschieden kaum interpretiert werden können. Kein Resultat kann die wahre Missbildungshäufigkeit widerspiegeln, weil es eine einzelne solche nicht gibt. Bei der Definition und Ermittlung schränkt man sich aufgrund der gewählten Methodik zwangsläufig auf die Ermittlung einer Missbildungshäufigkeit ein.

6.3.2 Häufigkeit der Begleitmissbildungen am Basler Spaltzentrum

Im lokalen Patientenkollektiv (231) sind 17,3% (40) der Patienten von mindestens einer zusätzlichen schweren Missbildung betroffen (Tabelle 5.9). Dieser Wert liegt leicht unter solchen von vergleichbaren Studien (21% [Lilius 1992, Milerad 1997]). Lilius und Milerad nutzten zusätz-

lich nationale Missbildungsregister und schlossen leichte Missbildungen in ihre Erhebung mit ein (z.B. geistige- und psychomotorische Retardierung, tief ansetzende Ohren, häutige Ohranhängsel) was zur Erhöhung ihrer Angaben beiträgt. Angesichts dessen liegt eine gute Übereinstimmung vor (Tabelle A.5).

Im auswärtigen Kollektiv (63) sind 9,5% (6) der Patienten von mindestens einer zusätzlichen schweren Missbildung betroffen (Tabelle 5.9). Unter den auswärtigen Patienten treten schwere Begleitmissbildungen somit seltener auf als unter den lokalen Patienten. Es muss beachtet werden, dass im auswärtigen Kollektiv auch Gaumenspalten deutlich untervertreten sind. Diese Spaltform ist am häufigsten von weiteren Missbildungen begleitet (Tabelle 5.9). Es ist denkbar, dass im Falle weiterer Missbildungen des Kindes, die Auswahl des Behandlungsortes unter anderen Gesichtspunkten geschieht. Die Entfernung des Behandlungsortes kann zu einem größeren Hindernis werden. Die Versorgung der Spalte mag in Fällen von Mehrfachmissbildungen in ihrer Dringlichkeit und Priorität hinter anderen Defekten zurückstehen.

6.3.3 Häufigkeit der Begleitmissbildungen nach Geschlecht

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Spalttypen ist im Kollektiv der lokalen Patienten mit Begleitmissbildungen (Tabelle 5.9) in der gleichen Art, jedoch ausgeprägter als im Gesamtkollektiv der lokalen Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten (Tabelle 5.4). In der Literatur sind die Häufigkeitsangaben zu den Spalttypen für die Kollektive mit Begleitmissbildungen konsistenter als für Gesamtkollektive. Unter den Patienten mit Begleitmissbildungen finden sich im allgemeinen Lippenspalten in etwa 10%, Lippen-Gaumenspalten in 30-40% und Gaumenspalten in 50-60% der Fälle.

Der Anteil der Patienten mit zusätzlichen Missbildungen ist für die verschiedenen Spaltformen unterschiedlich. In allen Studien sind Gaumenspalten am häufigsten mit weiteren Missbildungen kombiniert. In Übereinstimmung damit werden Gaumenspalten besonders oft als Bestandteil bekannter und unbekannter Phänotypen beobachtet ("Fehlbildungssyndrome") [Chicarelli 1985, Gorlin 1990; in Tewfik 1997, Goodman 1983]. Gaumenspalten werden oft spät oder gar nicht diagnostiziert. Insbesondere submuköse Spalten und Spalten bei behinderten Kindern können lange unentdeckt bleiben, weil beispielsweise zentrale Sprachstörungen die typischen Sprachprobleme der Gaumenspalte verdecken. In der Gruppe der Gaumenspalten ist demnach zusätzlich mit einer Dunkelziffer von Patienten mit Begleitmissbildungen zu rechnen. Die Häufigkeiten von Begleitmissbildungen bewegt sich bei Lippenspalten zwischen 5 und 10%, bei Lippen-Gaumenspalten zwischen 10 und 20% und bei Gaumenspalten zwischen 20 und 30%.

Die ungleiche Geschlechtsverteilung der einzelnen Spalttypen ist im Kollektiv mit Begleitmissbildungen weniger ausgeprägt als im Gesamtkollektiv von Lippen- und Gaumenspalten (Tabelle 5.10). Das Phänomen, dass sich in einem Kollektiv einer bestimmten Missbildung das Missverhältnis der Geschlechter angleicht, falls zusätzliche Missbildungen vorliegen, wurde für diverse Missbildungen beobachtet [Lubinsky 1997]: Anenzephalie, Spina bifida, Enzephalozele (Khoury 1982, Hall 1986, Martinez-Frias 1986, Seller 1987, Hall 1988, Rodriguez 1992), einzelne Nabelarterie (Heifitz 1984), Nabelhernie (Torfs 1992).

Lubinsky [1997] vermutet, dass für schwere und insbesondere multiple Defekte ein Mechanismus wirksam wird, der den üblichen Geschlechtspräferenzen entgegenwirkt oder diese ausschaltet. Er untersuchte 45 verschiedene Missbildungen, die eine ungleiche Geschlechtsverteilung zeigen. Er stellte fest, dass Missbildungskombinationen und Entwicklungsfehler des Gewebes häufiger im weiblichen Geschlecht auftreten und rein strukturelle Defekte häufiger im männlichen Geschlecht. Er deutete die Ergebnisse embryologisch dahingehend, dass beim weiblichen Geschlecht sich die Vulnerabilität auf die frühe Phase der Bla-

stogenese fokussiert (Präembryo, Blastemzeit), während sie sich beim männlichen Geschlecht eher auf die spätere Phase der Morphogenese (Organogenese) fokussiert [Opitz 1993].

Eine Missbildung oder Missbildungskombination wird in einem Geschlecht auch gehäuft beobachtet, falls dieselbe Missbildung für das andere Geschlecht einen stärkeren intrauterinen Letalfaktor darstellt. Dabei stellt sich die Frage, weshalb für gewisse Defekte das männliche, und für andere Defekte das weibliche Geschlecht vulnerabler sein sollte.

6.3.4 Häufigkeit der Begleitmissbildungen nach Spalttyp

In der vorliegenden Arbeit stimmt der relative Anteil, mit dem die einzelnen Spalttypen von Begleitmissbildungen betroffen sind, mit den Berichten aus der Literatur überein (Tabelle 6.4). Am meisten Begleitmissbildungen wurde unter den Gaumenspalten festgestellt. Dies unterstreicht die klassische Abgrenzung der Gaumenspalten als eigene Entität (Typ 2 nach Fogh-Andersen) gegenüber den Lippen- und Lippen-Gaumenspalten (Typ 1). Unklar bleibt, weshalb im Rahmen von Mehrfachmissbildungen die Bildung von Gaumenspalten bevorzugt ist.

Die Häufigkeitsverschiebung innerhalb des Typ 1, von den Lippenspalten hin zu Lippen-Gaumenspalten (Tabelle 6.4) bedarf einer anderen Erklärung. Pfeifer [1968 in Hinrichsen 1990] erklärt das unterschiedliche Ausmass der Lippen- und Lippen-Gaumenspalten durch eine teratologische Reihe, die vom Optimum der Nasenbodenentwicklung zur primär entstandenen, breiten Spalte abfällt (Abbildung A.12). Er verdeutlicht die Abhängigkeit des embryologischen Gaumenverschlusses vom Termin der gestörten Nasenbodenentwicklung: "Je früher die Lippen-Kieferspalte klappt, um so wahrscheinlicher folgt eine Gaumenspalte, weil das Nasenseptum und die Gaumenfortsätze nicht mehr zusammentreffen können."

Demzufolge kann es sein, dass Begleitmissbildungen die Entwicklung im Lippen- und Kieferbereich dahingehend beeinflussen, dass die Fehlentwicklung früher eingeleitet wird und sich deshalb gehäuft eine Gaumenspalte zusätzlich ausbildet. Andererseits kann nach dem Modell von Pfeifer (1968) festgestellt werden, dass schwere Formen des Spalttyps 1 (Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten) häufiger mit Missbildungen kombiniert sind als leichte Formen (Lippen- und Lippen-Kieferspalten).

Die Geschlechtsverhältnisse unter den Spalten sind im Gesamtkollektiv und im Kollektiv mit Begleitmissbildungen unterschiedlich (Tabelle 5.10). Für die Gaumenspalten zeigt sich eine Tendenz zur Ausgleicheung der Geschlechtsverhältnisse, falls Begleitmissbildungen vorliegen. Für die Lippen-Gaumenspalten ist sogar eine Umkehrung der Geschlechtsverhältnisse feststellbar, falls Begleitmissbildungen vorliegen (Tabelle 5.10, Tabelle 6.4). Unter den Lippen-Gaumenspalten überwiegt beim Vorliegen von Begleitmissbildungen das weibliche Geschlecht, in einem Gesamtkollektiv hingegen das männliche Geschlecht.

Interpretiert man die Ergebnisse in Zusammenhang mit den Aussagen von Lubinsky [1997] (Abschnitt 6.3.3), so sind Kombinationen von Lippen-Gaumenspalten mit Begleitmissbildungen als Folge eines Entwicklungsfehlers der Blastogenese (frühe Embryonalperiode) aufzufassen. Sie entstehen in der frühen Embryonalperiode und betreffen bevorzugt weibliche Früchte, die in dieser Phase eine erhöhte Vulnerabilität zeigen. Es kommt zur Ausgleicheung der Geschlechtsverhältnisse.

Für die Gaumenspalten lassen sich nach Lubinsky [1997] analoge Schlüsse ziehen. Die Gaumenspalten mit Begleitmissbildungen entstehen durch Entwicklungsfehler in der Morphogenese (späte Embryonalperiode), während der das männliche Geschlecht vulnerabler ist. Es kommt zur Ausgleicheung der Geschlechtsverhältnisse.

Tabelle 6.4: Häufigkeiten der Begleitmissbildungen nach Spalttypen und Geschlecht
[Emanuel 1973, Abyholm 1978, Lilius 1992, Andrä 1996]

abs.= absolut; m.=männlich

	Anzahl	primärer Gaumen		primärer & sekundärer Gaumen		sekundärer Gaumen	
	abs.	abs.	m.% Anteil	abs.	m. % Anteil	abs.	m. % Anteil
Källén 1996							
Fälle insgesamt	7906	2005	62.5	3025	65.1	2876	45.1
Fälle mit Begleitmissbildungen	1565	189	50.8	616	59.1	760	47.1
% Anteil der Fälle mit Begleitmissbildungen		9.4		20.4		26.4	
Lilius 1992							
Fälle insgesamt	1586	267	61.8	381	66.9	938	40.5
Fälle mit Begleitmissbildungen	345	32	65.6	96	61.5	217	41.9
% Anteil der Fälle mit Begleitmissbildungen		12		25.2		23.1	
Abyholm 1978							
Fälle insgesamt	1555	427	63.5	526	67.7	602	42.9
Fälle mit Begleitmissbildungen	178	18	61.1	59	57.6	101	51.5
% Anteil der Fälle mit Begleitmissbildungen		4.2		11.2		18.8	
Emanuel 1973							
Fälle insgesamt	378	89	55.1	161	64	128	45.3
Fälle mit Begleitmissbildungen	80	7	42.9	31	45.2	42	47.6
% Anteil der Fälle mit Begleitmissbildungen		7.9		19.3		32.8	
vorliegende Arbeit							
Fälle insgesamt	231 (100%)	55 (23.8%)	50.1	84 (36.4%)	57.1	92 (39.8%)	44.6
Fälle mit Begleitmissbildungen	40 (100%)	4 (10%)	50	15 (37.5%)	40	21 (52.5%)	47.6
% Anteil der Fälle mit Begleitmissbildungen		7.3		17.9		22.8	

Die bekannten Prozesse der Entwicklung- und Fehlentwicklung des primären und sekundären embryonalen Gaumens (Abschnitt 4.1.4 und 4.1.5, Abbildung A.12) zeigen eine zeitliche Abfolge, die mit den Annahmen von Lubinsky [1997] übereinstimmt.

6.3.5 Genese der isolierten Spalten und der Spalten mit Begleitmissbildungen

Identifizierbare Missbildungssyndrome werden bei etwa 5% aller Lippen- und Gaumenspalten beobachtet. Unter den Gaumenspalten treten Missbildungssyndrome gehäuft auf. Bei mehr als 140 Syndromen treten Lippen- und Gaumenspalten obligat oder fakultativ als Symptom auf. Von diesen folgen etwa 100 Formen einem monogenen Erbgang (z.B. autosomal dominant vererbtes van der Woude-Syndrom). Lippen- und Gaumenspalten können auch bei Chromosomenaberrationen auftreten, speziell bei Trisomie 13 und 18 [Tewfik 1997]. In der Literatur finden sich folgende Häufigkeitsangaben über bekannte oder vermutete Missbildungsursachen und Pathogenesen unter Lippen- und Gaumenspalten.

Tabelle 6.5: Lippen- und Gaumenspalten nach ihrer Genese [Cornel 1992, Tolarova 1998]

*(monogen, teratogen)

Einheit: %

	isolierte Spalten	Chromosome- naberration	Syndrom* / Sequenz / Assoziation	unbekannter Phänotyp
Cornel 1992	81	1	7	11
Shaw 1991	71	10	5	14
Tolarova 1998	62	9	7	18
vorliegende Arbeit	78	1.7	5.6	13.8

In der vorliegenden Arbeit zeigen die Lippen- und Gaumenspalten eine ähnliche Häufigkeitsverteilung nach Ursachen und Pathogenesen wie es in der Literatur mitgeteilt wird. Die Klassifizierung und Einteilung der Lippen- und Gaumenspalten gemäss ihrer Genese, ist abhängig vom jeweiligen Wissensstand und den zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden. Dies gilt insbesondere für die Abgrenzung chromosomaler Defekte von den Phänotypen.

In der vorliegenden Arbeit muss die Häufigkeitsangabe chromosomaler Defekte angesichts des langen Erhebungszeitraumes von 20 Jahren als Mindestwert betrachtet werden. Der Anteil an chromosomalen Defekten im Kollektiv von Shaw und im Kollektiv von Tolarova sind deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit. Die Studie von Shaw [1991 in Cornel 1992] baut auf einem Spaltkollektiv von 473 Lebengeburten auf. In der Studie von Tolarova [1998] sind 0,6% Totgeburten (>20 Gestationswoche) eingeschlossen, sie baut auf Missbildungsregistern von 1983-1993 auf (4433 Fälle). Die Studie von Cornel [1996], die tiefe Anteile von Chromosomenaberrationen liefert, baut auf Missbildungsregistern der Jahre 1981-1988 auf und beinhaltet auch Totgeburten und Spontanaborte. Eine Erklärung der divergierenden Angaben aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien ist nicht ersichtlich. Es kann angenommen werden, dass chromosomale Defekte in bis zu 10% aller Lippen- und Gaumenspalten vorliegen.

6.3.6 Art der Begleitmissbildungen

In der vorliegenden Untersuchung werden die erhobenen Missbildungen gemäss der betroffenen Organsysteme zusammengefasst. Die Zusammenfassung zu Oberbegriffen und Organsystemen bietet sich aus formal-logischen Gründen insbesondere zur Untersuchung von

Verknüpfungen von Missbildungen an [Höpker 1984]. Unbekannte Assoziationen zwischen einzelnen Organdefekten eines Systems werden zwar übersehen, es ergeben sich allerdings folgende Vorteile:

- Die im wesentlichen nicht relevante Korrelation von Primär- und Sekundärmissbildungen untereinander wird vermieden.
- Die Frage, ob komplexe Missbildungen mit zahlreichen Einzelsymptomen als einzelne oder mehrfache Missbildung aufgeführt werden soll, wird unnötig, da sie jeweils ein Organsystem betreffen.
- Bei Betrachtung einzelner Missbildungen innerhalb eines Organsystems wird die Zellenbesetzung auch eines grösseren Untersuchungsgutes für eine statistische Interpretation zu klein.

Unter den 40 Patienten mit Begleitmissbildungen sind insgesamt 77 schwere Missbildungsdiagnosen zu verzeichnen (Tabelle A.4). 14 dieser Einzelbefunde treten unter den 6 Patienten auf, die ein bekanntes Missbildungssyndrom zeigen. Unabhängig davon, ob die bekannten Missbildungssyndrome ausgeschlossen werden oder nicht, sind folgende Organsysteme am häufigsten von Missbildungen betroffen (Anzahl Missbildungen):

Extremitäten (16); Herz-Kreislaufsystem (15); Zentralnervensystem (13); Gesichtsschädel (11); uropoietisches System (8); Skelettsystem (5); Genitalsystem (4); endokrines System (3); Magen-Darm-System (2). Keine Missbildungen werden für das respiratorische System und die Organe des Abdomens (Leber, Gallenblase, Milz, Pankreas, Bauchdecke) erhoben.

Durch die unterschiedliche Aufteilung der Missbildungen in Organsysteme und die unterschiedlichen Methoden der Erhebungen sind Zahlenvergleiche mit anderen Studien kaum möglich. Am häufigsten werden Begleitmissbildungen folgender Organsysteme mitgeteilt: Gesichtsschädel (inkl. Augen, Ohren), Extremitäten, Zentralnervensystem und Herz-Kreislaufsystem [Abyholm 1978, Shprintzen 1985, Calzolari 1988, Lilius 1992].

6.3.7 Anzahl betroffener Organsysteme

Etwa die Hälfte aller Patienten hatten an einem einzelnen Organsystem zusätzliche Missbildungen, ein Viertel an zwei Organsystemen und ein weiteres Viertel der Patienten an drei oder mehr Organsystemen:

Tabelle 6.6: Anzahl der betroffenen Organsysteme bei Patienten mit Begleitmissbildungen

	vorliegende Arbeit		Milerad [1997]	
	Anzahl Patienten			
	%	absolut	%	absolut
1 Organsystem	58	20	57	54
2 Organsysteme	27	9	15	14
3 Organsysteme	6	2	13	12
4 und mehr Organsysteme	9	3	15	14
Insgesamt	100	34	100	94

Eine ähnliche Zusammenstellung findet sich von Milerad [1997]. Seine Studie schliesst 617 Lebendgeburten mit Spaltformen ein, wobei submuköse Spalten ausgeschlossen wurden. Als Missbildungen schliesst er alle Entwicklungsfehler ein, die einer Behandlung bedürfen. Dadurch ist seine Diagnoseliste umfassender (geistige Retardierung, Epilepsien, Ptosis, tief ansetzende Ohren, Inguinalhernien, etc.). Für seine Auswertung der betroffenen Anzahl Organsysteme, schliesst er alle Fälle mit einem bekannten Missbildungssyndrom aus, analog wurde das eigene Kollektiv für diesen Vergleich adaptiert.

Die Unterschiede der beiden Studien sind wahrscheinlich auf die methodischen Differenzen zurückzuführen. Patienten mit Mehrfachmissbildungen weisen oft zusätzliche leichtere Defekte (z.B. dysmorphe Stigmata) an mehreren verschiedenen Organsystemen auf (z.B. Ohr, Auge, Gesicht, ZNS). Durch deren Berücksichtigung in der Studie von Milerad [1997], entsteht ein Trend, hin zu mehr betroffenen Organsystemen. Entsprechend zeigt die Häufigkeit der Patienten mit einem einzelnen betroffenen Organsystem eine hohe Übereinstimmung zwischen beiden Studien.

In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich diese Vermutung. Das Verhältnis von Patienten mit dysmorphen Stigmata gegenüber Patienten ohne (x/y), nimmt für steigende Anzahl betroffener Organsysteme zu (Tabelle 5.12):

1 Organsystem (4/18), 2 Organsysteme (6/4), 3 Organsysteme (3/1), >3 Organsysteme (4/0). Von den 8 Patienten, die an drei und mehr Organsystemen Missbildungen aufweisen, zeigen 7 Patienten multiple dysmorphe Stigmata. Im vorliegenden Kollektiv sind dysmorphe Stigmata ein starker Indikator für zusätzliche schwere Missbildungen mehrerer Organsysteme.

6.3.8 Auswahl des Vergleichskollektivs

Die erhobenen Missbildungshäufigkeiten der einzelnen Organsysteme müssen mit denen der Gesamtbevölkerung verglichen werden. Durch die zahlreichen methodischen Eigenheiten von Missbildungsstatistiken fällt die Wahl einer Vergleichsstudie schwer. Viele Studien bauen auf Missbildungsregistern auf. Die vorliegende Arbeit stützt sich auf sämtliche Befunde in den Krankenakten. Missbildungsregister sind hingegen meist aufgrund der "International Classification of Diseases" (aktuell: ICD-10) strukturiert, es werden in der Folge nur bestimmte Diagnosen bezüglich ihrer Häufigkeit im Register ausgewertet [Finley 1994, Stoll 1995]. Deshalb können jeweils nur einzelne Missbildungsdiagnosen mit diesen Studien verglichen werden.

Die Aufzeichnungsdauer von Missbildungsregister beschränkt sich in der Regel auf das erste Lebensjahr. Um der Wichtigkeit der Beobachtungszeit gerecht zu werden, werden in der vorliegenden Arbeit nur Patienten ab dem ersten Lebensjahr eingeschlossen. Studien, die auf Missbildungsregistern aufbauen, schliessen oft peri- und postnatal verstorbene Fälle mit ein [Leck 1968].

Angesichts dieser Unsicherheitsbereiche wird zu Vergleichszwecken eine Obduktionsstudie verwendet. Eine Obduktionsstudie ist bezüglich ihrer Validität einer klinischen Studie überlegen. Die methodischen Unterschiede zwischen einer klinischen und einer patho-anatomischen Studie sind klar und deshalb in ihrer Grösse abschätzbar. Verschiedene Vergleiche mit klinischen Studien mussten verworfen werden, da methodischen Aspekte der Studien unklar waren [Clearinghouse 1991, Khoury 1994a, Stoll 1995]. Der verursachte Unsicherheitsbereich war zu gross und nicht abschätzbar.

Der Vorzug einer Sektionsstatistik liegt in der vollständigen und gleichmässig guten Befunderhebung. Patho-anatomische Erhebungen haben den Vorteil, dass keine Auswahl der Befunde aufgrund ihrer Therapierelevanz und Klinik entsteht. Der Unsicherheitsbereich wegen beschränkter diagnostischer Validität ist praktisch nicht vorhanden. Auch bei Sektionsstudien

muss mit diagnostischen Fehlklassifikationen gerechnet werden, die nicht quantifizierbar sind. Formal lässt sich jedoch zeigen, dass dies nicht zu falsch hohen Ergebnissen führt [Höpker 1984]. Eine diagnostische Fehlklassifikation, kann tatsächlich vorhandene Unterschiede bezüglich einer bestimmten Krankheit zwischen Verstorbenen und den Kontrollfällen nur verringern, nicht aber verstärken oder fälschlicherweise vortäuschen. Dies gilt auch für eine Fehldiagnose gegenüber dem Nullbefund.

6.3.9 Vergleich mit der Missbildungshäufigkeit der Gesamtbevölkerung

Die Sektionsstatistik baut auf dem seit 1841 dokumentierten Obduktionsgut von 77503 Fällen des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg auf. Es ist die umfangreichste auswertbare Sammlung von Sektionsfällen [Höpker 1984]. Das Kollektiv kann als repräsentative Stichprobe der Gesamtbevölkerung betrachtet werden. Die Zusammenstellung enthält auch Obduktionen von peri- und postnatal verstorbenen Säuglingen. Bei knapp einem Drittel der verstorbenen Säuglinge wurden Missbildungen als Grundkrankheit aufgeführt, die Hälfte davon waren Missbildungen des Herzens. Durch den Einschluss perinatal verstorbener, im Gegensatz zur eigenen Studie, sind höhere Missbildungsraten, insbesondere für Missbildungen des Herzens zu erwarten, falls Missbildungen im Spaltkollektiv nicht häufiger sind als in der Gesamtbevölkerung.

In beiden Studien werden Missbildungen, die Bestandteil eines bekannten Missbildungssyndromes sind, ausgeschlossen. In der Sektionsstudie verstarben 90%, der 212 Fälle mit einem bekannten Missbildungssyndrom, innerhalb des ersten Lebensjahres. Diese Perinatal verstorbenen Kinder sind somit nicht in der Sektionsstudie enthalten. Dadurch wird die, aufgrund des Einschlusses verstorbener Säuglinge, zu erwartende erhöhte Missbildungsrate gegenüber der eigenen Studie teilweise ausgeglichen.

Beim Vergleich der Einzelbefunde beider Studien zeigt sich beinahe Übereinstimmung. Es werden nur schwere Missbildungen berücksichtigt. In der Sektionsstudie werden innerhalb des Organsystems Gesichtsschädel die 169 Fälle von Lippen- und Gaumenspalten ausgeschlossen.

Für jedes Organsystem wird die Anzahl der Patienten mit Begleitmissbildungen als prozentualer Anteil des Gesamtkollektivs ausgedrückt. Die berechnete relative Häufigkeit eines Organsystems beschreibt somit den prozentualen Anteil der Patienten des Kollektivs, die am betreffenden Organsystem eine angeborenen Missbildung aufweisen. Die relativen Häufigkeiten beider Studien wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt. Es wird deutlich, um welches Vielfache ein Organsystem bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten von einer Missbildung betroffen ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Tabelle 5.13).

Für das respiratorische System und die Organe des Abdomens werden in der eigenen Studie keine Missbildungen festgestellt, weshalb ein Vergleich dieser Organsysteme entfällt. Das Verhältnis der relativen Häufigkeiten für betroffene Organsysteme beider Studien macht Unterschiede deutlich. Bei den Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten zeigt sich in 5 Organsystemen eine über 5-fache Missbildungshäufigkeit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Gesichtsschädel, Extremitäten, endokrines System, Zentralnervensystem, Skelettsystem). Für 4 andere Organsysteme zeigt sich eine maximal 2-fache Missbildungshäufigkeit unter den Spaltpatienten (Herz-Kreislaufsystem, uropoietisches System, Magen-Darm-System, Genitalsystem).

Entgegen den Erwartung, aufgrund der unterschiedlichen Anlagen der Studien, wird bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten für alle Organsysteme eine erhöhte Missbildungshäufigkeit festgestellt. Die erhöhte Missbildungshäufigkeit gegenüber der Gesamtbevölkerung stellt einen Mindestwert dar. Dieser unterschätzt die wahren Verhältnisse stärker, je öfter Missbildungen

dieses Organsystems bei verstorbenen Säuglingen beobachtet werden und deshalb nur in die Sektionsstudie einging. Insbesondere für die Werte des Herz-Kreislaufsystems ist dies anzunehmen, da Missbildungen dieser Art überdurchschnittlich oft bei verstorbenen Säuglingen beobachtet werden [Sotelo-Avila 1967, Yang 1997b]. Die verschiedenen Herzfehler werden in Statistiken meist gemeinsam als Missbildungen des “Herz-Kreislaufsystems” aufgeführt. Zusammen mit “Klumpfüßen” und den “Lippen- und Gaumenspalten” bilden diese Familien von Entwicklungsfehlern die drei häufigsten angeborenen Missbildungen [Leck 1968].

Milerad [1997] nimmt für die Inzidenz der Missbildungen des Herz-Kreislaufsystems einen Wert von 2,3:1000 für die schwedische Gesamtbevölkerung an. Er ermittelt für Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten eine 16-fache (absolut: 23/614) Häufigkeit von Missbildungen des Herz-Kreislaufsystems gegenüber der Gesamtbevölkerung. Unter Verwendung derselben Inzidenz (2,3:1000) zeigt sich für das Kollektiv der vorliegenden Arbeit eine 19-mal höhere Missbildungsrate für das Herz-Kreislaufsystem (absolut: 10/225). Als Konsequenz schlägt Milerad [1997] die Durchführung einer vorsorglichen Echokardiographie vor. Die eigenen Ergebnisse stützen diesen Vorschlag. Aus weiteren Gründen scheint eine Echokardiographie in den ersten Lebenstagen sinnvoll. Herzmissbildungen werden oft erst im Verlaufe der ersten Lebenswochen symptomatisch und maximal 60% werden innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert [Laursen 1980]. Eine Herzmissbildung ist ein starker Risikofaktor der Säuglingssterblichkeit. Auch asymptomatische Herzfehler sind von klinischer Relevanz (Endokarditisprophylaxe). Eine Echokardiographie müsste konsequenterweise auch bei älteren Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten stattfinden.

Die Missbildungen im Kopf-, Rumpf- und Extremitätenbereich, die zu den stärksten betroffenen Organsystemen gehören, betreffen nicht vitale Funktionen. Zusätzliche routinemässige Abklärungsschritte drängen sich nicht auf. Den Sinnesorganen im Kopfbereich wird bei Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten im Rahmen der interdisziplinären Behandlung bereits hohe Aufmerksamkeit geschenkt.

Um morphologische Missbildungen des Zentralnervensystems zu diagnostizieren sind bildgebende Verfahren nötig. Solange beim Säugling die Fontanellen noch nicht geschlossen sind, kann ein Abklärungsversuch mittels Ultraschall erfolgen. Bei Dismorphien oder klinischen Verdachtsmomenten eines neurologischen Defektes, wird ein Ultraschall postpartal vorsorglich durchgeführt. Bei älteren Patienten steht die klinische Beurteilung der psycho-motorischen Entwicklung und des Verhaltens des Patienten im Vordergrund. Im Verlauf weiterer Abklärungen kann eine Computertomographie oder Kernspintomographie stattfinden. Sie dienen eher der Diagnosesicherung und haben nicht die gleiche, unmittelbare Auswirkung auf den Behandlungsverlauf wie bei Herzmissbildungen. Defekte des endokrinen Organsystems sind oft Störungen neuroendokriner Art, die meist im Rahmen von Missbildungen im Hirn- und Hypophysenbereich auftreten und oft von einer neurologischen Klinik begleitet sind. Bei einem Patienten mit einer Lippen-Gaumenspalte der klinisch unauffällig ist, drängen sich keine Routineuntersuchungen bezüglich Missbildungen des Zentralnervensystems auf. Bei neurologischen Auffälligkeiten bestimmt die Klinik das weitere bildgebende diagnostische Prozedere.

6.4 Modelle und Theorien zu Missbildungskombinationen

6.4.1 Bisherige Untersuchungen

Untersuchung zu multiplen kongenitalen Missbildungen halten übereinstimmend fest, dass deutlich mehr Kinder multiple Missbildungen zeigen, als aufgrund eines zufälligen Zusammentreffens einzelner Missbildungen zu erwarten wäre. Andererseits treten gewisse Missbildungen

seltener zusammen auf, als aufgrund ihrer isolierten Inzidenzen zu erwarten wäre. Diese Feststellungen sind rein statistischer Natur. Eine Missbildungskombination (A+B) wird mit einer Inzidenz X beobachtet. Falls X grösser ist als das Produkt aus den Inzidenzen der isoliert vorkommenden Missbildung (A) und (B), so kommt die Missbildungskombination (A+B) "überzufällig" vor, (A) und (B) sind statistisch gesehen miteinander assoziiert. In umgekehrter Weise werden für gewisse Missbildungen negative Assoziationen festgestellt [Roberts 1975, Evans 1980].

Es handelt sich dabei um rein statistische Entitäten, die von den nosologischen Entitäten streng zu trennen sind, wie sie beispielsweise von El Shafie und Klippel [1981] oder von Goodman und Gorlin [1983] zusammengestellt wurden. Vergleicht man Missbildungskombinationen mit den Erwartungswerten ihrer zufälligen Kombinationen, sollten die zu einem Syndrom als zugehörig erkannten Einzelbefunde ausgeschlossen werden. Gemäss der Definition eines Syndroms ist der Grund für das gemeinsame Auftreten der Missbildungen bekannt. Die Missbildungskombinationen von Syndromen könnten neue unbekannte ätio-pathogenetisch bedingte Kombinationen überschatten. Die korrelationsstatistischen Ergebnisse lassen keine direkten Schlüsse auf pathogenetische oder ätiologische Zusammenhänge zu. Die Resultate unterschiedlicher Studien divergieren oft. Angesichts der zahlreichen methodischen Festlegungen, die getroffen werden müssen und das Resultat beeinflussen, erstaunt dies nicht.

Leck [1968] stellt Lippen- und Gaumenspalten oft zusammen mit Herz-Kreislaufmissbildungen und Klumpfüssen fest. Dementsprechend wird beobachtet, dass Lippen- und Gaumenspalten mit einem Anteil von 0,4%, öfters als zu erwarten, in einem Kollektiv mit Herz-Kreislaufmissbildungen zu beobachten sind [Jaiyesimi 1979]. Dies gilt sogar für ein Kollektiv aus der schwarzen Bevölkerung [Jaiyesimi 1979], in der die Lippen- und Gaumenspalten seltener sind als in der weissen Bevölkerung (Erwartungswert 0,8:1000) (Tabelle 1.2).

Die gehäufte Verbindung zwischen Spalten und Herzfehlern kann von Evans [1980] nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, er stellt eine negative Korrelationen zwischen Lippen- und Gaumenspalten, Herz-Kreislaufmissbildungen, Urogenitalmissbildungen und Pylorusstenosen fest.

Beim Vergleich der beiden Studien stellt man grundsätzliche Unterschiede der Methodik fest. Die Studie von Leck [1968] baut auf diversen Geburts- und Patientenregistern und einigen Obduktionsberichten auf, während die Studie von Evans [1980] eine reine Obduktionsstudie ist. In der Studie von Evans [1980] sind die überwiegende Mehrzahl der ermittelten Abhängigkeiten negativer Art. Die Diskussion geht jedoch nur am Rande auf dieses Phänomen ein. Sotelo-Avila [1967] ermittelt in seiner Obduktionsstudie signifikante, jedoch negative, Korrelationen zwischen Organsystemmissbildungen. Lippen- und Gaumenspalten sind nicht gesondert aufgeführt. Die Diskussion ignoriert das Phänomen der negativen Korrelationen. Eine konsequente Unterscheidung positiver und negativer Korrelationen [Höpker 1984] verschiedener Missbildungen findet sich selten in der Literatur.

Statistisch festgestellte Missbildungskombinationen aufgrund von Daten klinischen Ursprungs (Geburts-, Missbildungs-, Patientenregister) sind für epidemiologische, klinisch-genetische Interpretationen unentbehrlich. Für allgemeine Schlussfolgerungen bezüglich pathogenetischen Mechanismen der Entstehung von Missbildungskombinationen sind sie jedoch ungeeignet [Sotelo-Avila 1967]. Entsprechend finden sich anhand solcher Studien kaum Modelle und Erklärungsversuche für Missbildungskombinationen in der Literatur.

6.4.2 Auswirkung der intrauterinen Abortrate auf Missbildungshäufigkeiten

Stein [1975] weist darauf hin, dass Untersuchungen, die sich einzig auf Geburtszahlen stützen, leicht zu einer fehlerhaften Betrachtung und lückenhaften Verständnis der Missbildungen führen können. Er stellt fest, dass die Untersuchung der pränatalen verstorbenen Früchte, insbesondere der Aborte, grundlegend ist für das Verständnis und die Betrachtungsweise der kongenitalen Missbildungen. Seinem Modell liegt zugrunde, dass die Lebensfähigkeit einer Schwangerschaft von Mutter und Kind gleichermassen beeinflusst wird. Daraus leitet er folgende Abhängigkeiten ab:

- Es entsteht mit der Wahrscheinlichkeit p ein Fötus mit der Missbildung A.
- Das Abortrisiko für anomale Früchte ist hoch ($r_a > r_n$).
- Die Anomalie wird bei Abort häufiger beobachtet als zum Zeitpunkt der Geburt.
- Die Wahrscheinlichkeit zum Abort (r_a) ist für jeden Defekt spezifisch.
- Die Wahrscheinlichkeit zum Abort (r_a) kann, unabhängig vom jeweiligen Defekt, auch von der Mutter beeinflusst werden.
- Der Zeitpunkt des Abortes ist für jeden Defekt ein anderer.

Das Überleben des Fötus hängt demnach von fetalen Faktoren, maternalen Faktoren und, so die Hypothese von Stein [1975], von Interaktionsfaktoren zwischen Mutter und Fötus ab.

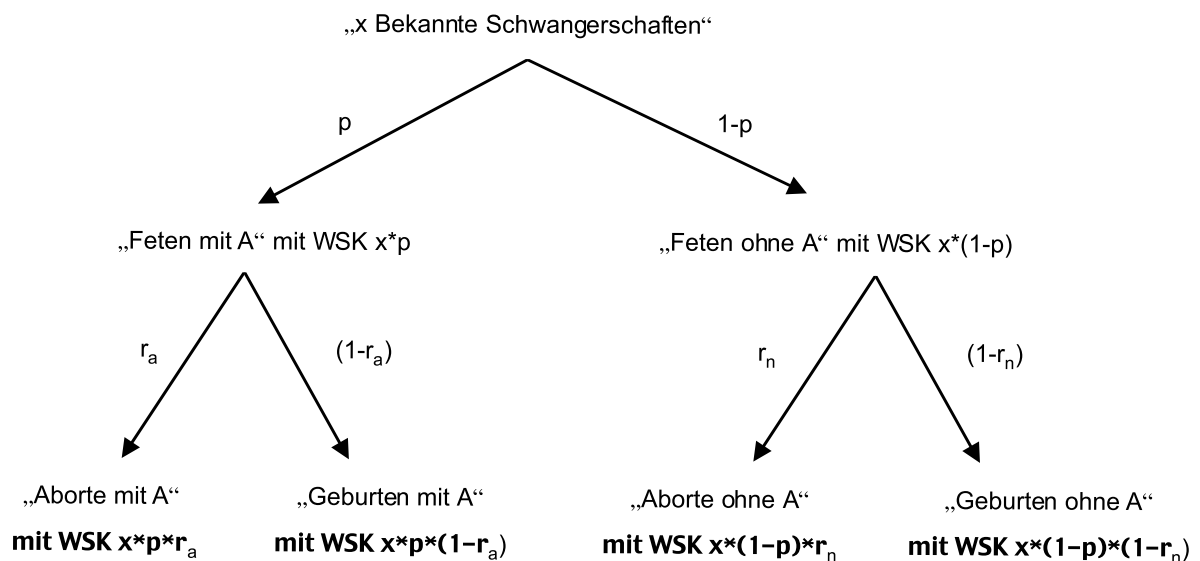


Abbildung 6.1: Das formale Modell nach Stein et al. [1975] gibt die Wahrscheinlichkeiten an, mit denen Aborte und Geburten mit oder ohne Missbildungen zu erwarten sind (Abkürzungen siehe Text).

Ist der Fötus normal, so kann die Ursache zum Abort nur in der Plazenta oder bei der Mutter liegen (r_n). Faktoren, die Fötus mit Missbildungen zu einem Abort führen, können einerseits durch den Fötus, andererseits durch die Mutter bedingt sein. Ist die Mutter verantwortlich zu machen, so ist zu fragen, welches fetale Signal einen Abort auszulösen vermag. Man spricht von Sensitivität der Mutter, wenn sie die abnorme Frucht als solche erkennt und von Spezifität der Mutter, wenn sie die normale Frucht als solche erkennt. Sensitivität und Spezifität können beispielsweise vom Alter der Mutter oder von bestimmten Missbildungen abhängen [Höpker 1984].

Eine erhöhtes Missbildungswiederholungsrisiko einzelner Mütter kann die Folge einer geringeren Sensitivität der Mütter für missgebildete Früchte sein.

Aufgrund seiner Annahmen legt Stein [1975] ein formales Modell vor, dass die Beziehungen zwischen fetaler Missbildungsrate, Abortrate und Missbildungsfrequenz bei der Geburt anhand von Wahrscheinlichkeiten beschreibt (Abbildung 6.1). Um das Modell einfach zu halten wird von einer einzelnen Missbildung ausgegangen. Grundsätzlich gelten die Prozesse gleichsinnig auch für die Kombination mehrerer Missbildungen. Das Modell wird für solche Fälle komplexer, da die Art der Kombination das Modell zusätzlich beeinflusst.

Anhand dieses Modells errechnet Stein [1975] die Inzidenz einer Missbildung (A) unter den Lebendgeborenen:

$$F = \frac{\text{Geburten mit A}}{\text{Geburten (mit A + ohne A)}} = \frac{x \cdot p \cdot (1 - r_a)}{x \cdot p \cdot (1 - r_a) + x \cdot (1 - p) \cdot (1 - r_n)}$$

Aus der abgeleiteten Formel geht hervor, dass zur korrekten Beschreibung der Missbildungsfrequenz sowohl die Missbildungshäufigkeit unter den Geburten als auch unter den Aborten erfasst werden muss, falls man annimmt, dass das Abortrisiko unter anomalen Früchten erhöht ist ($r_a > r_n$).

Ein Anstieg der Missbildungsfrequenz kann gemäss der Formel auf folgenden Wegen zustandekommen:

- Durch eine Zunahme der intrauterinen Missbildungswahrscheinlichkeit (p).
- Durch Abnahme der Abortrate abnormer Feten.
- Durch Zunahme der Abortrate gesunder Feten.
- Ändern sich gleichzeitig mehrere Variablen, hängt das Resultat von den relativen Veränderungen der Variablen untereinander ab.

Theoretisch kann auch davon ausgegangen werden, dass der Fet mit einer Missbildung eine geringere Wahrscheinlichkeit des Abortes zeigt ($r_a < r_n$). Goldstein (1965) berichtet von einem solchen Fall. Er untersuchte einen Mausstamm, bei dem regelmässig 15% der reifen Nachkommen eine Lippenspalte zeigte. Er setzte die befruchteten Muttertiere zu bestimmten Zeitpunkten zwei Teratogenen aus [Goldstein 1965 in Stein 1975]. Dies führte zur vermehrten Resorption von normalen Feten, nicht aber von Feten mit Lippenspalten. In der Folge kam es zu einer relativen Zunahme der Lippenspalten unter den geborenen Mäusen.

In diesem Zusammenhang sind drei voneinander unabhängige Studien erwähnenswert [Warburton 1964, Henriksson 1971, Bear 1973; in Stein 1975]. Alle drei Studien bemerken unter den Müttern von Kindern mit Lippen-Gaumenspalten eine geringere Abortrate als in einer Kontrollgruppe. Leck [1971 in Leck 1976] beobachtete unter Kindern, die 6-9 Monate nach einer Influenzaepidemie geboren wurden, eine erhöhte Frequenz von Lippenspalten. Da die Kinder in unterschiedlichen embryologischen Stadien der Influenza der Mutter ausgesetzt waren, hält Leck [1976] eine erhöhte intrauterine Überlebensrate der Feten mit Spalten gegenüber denen ohne Spalten für eine plausible Erklärung.

Höpker [1984] verweist auf die Bedeutung der intrauterinen Sterblichkeit im Zusammenhang mit Missbildungen. Die Häufigkeit von Missbildungen im postnatalen Lebensabschnitt wird durch die intrauterine Sterberate bestimmt. Die intrauterine Sterblichkeit ist enorm hoch. Jeder Defekt, sei er somatisch oder germinal entstanden, hat eine eigene Zeittafel der intrauterinen Sterblichkeit. Die postnatal beobachtete Missbildungsrate resultiert aus einem Summationseffekt.

fekt von zahlreichen Variablen. In der ersten Phase der Schwangerschaft scheinen überwiegend germinale, das heisst hauptsächlich chromosomale Defekte als Letalfaktoren zu überwiegen. Danach scheinen mehrheitlich somatische Missbildungen als Letalfaktoren zu wirken.

Die intrauterine Selektion ist nach dem ersten Trimenon im wesentlichen abgeschlossen. Nach dem zweiten Trimenon ist die intrauterine Selektion vollständig abgeschlossen. Bestätigt wird dies durch Untersuchungen der Missbildungsfrequenz unter Frühgeborenen [Fortune 1977] mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g. Dies entspricht etwa der 31. Schwangerschaftswoche bzw. dem Ende des 7. Schwangerschaftsmonats. Beachtet man die subtile klinische Diagnostik und die Intensivüberwachung, so ist eine Missbildungshäufigkeit von 10,5% kaum höher als zum späteren Zeitpunkt der Geburt reifer Früchte. Schwangerschaftsbegrenzende Faktoren nach dem zweiten Trimenon sind überwiegend mütterlicher Genese.

Oft fokussiert sich die Diskussion auf die Frucht. Nicht übersehen darf die Rolle der Mutter. Die Interaktionen von Mutter und Kind sind hochgradig spezifisch und selektiv.

Es ergeben sich zwei Gesichtspunkte: Das Kind wird abortiert bzw. die Mutter erzeugt den Abort. Die mütterliche Schwelle für eine erfolgreiche Entwicklungsphase ist in den ersten zwei Wochen besonders hoch, suboptimale Eigenschaften von Mutter und Frucht verhindern die Schwangerschaft. Selbst unter optimalen mütterlichen Voraussetzungen, werden Früchte mit subletalen Defekten ausgestossen. Welche Bedingungen und welche möglichen Interaktionen von Mutter und Kind führen zu solchen Entscheidungen?

6.4.3 Einfluss der Gene

Günther [1948] unterschied anhand der Statistik zwischen "Anomalienkomplexen" und "Zufallssyndromie". Seine wahrscheinlichkeitstheoretischen Überlegungen entsprechen den heutigen weiterentwickelten Tests. Er stellt fest, dass bei der Wahrnehmung von Anomalienkomplexen die Versuchung einer Deutung der inneren Zusammenhänge sehr nahe liegt. Er diskutiert die möglichen Ursachen für ein überzufälliges positives Zusammengehen einzelner Missbildungen. Er sieht darin Hinweise auf Kopplungen zwischen Genen - eine Interpretation, der auch heute gemäss neuerer Publikationen nichts hinzuzufügen ist [Moore 1995, Wilson 1998].

Es existieren Erklärungsmodelle zur Genese von multiplen Missbildungen. Friedmann [1980] liefert aufgrund von Beobachtungen an *Drosophila* ein Entwicklungsmodell auf binärer Grundlage (Abbildung 6.2). Er postuliert, dass bei der normalen Morphogenese sich die verschiedenen Zellverbände gemäss sich folgenden (seriell) Entscheidungen ihres genetischen Entwicklungsprogramms entwickeln. Dabei scheint jeder Entscheidung nur eine begrenzte Auswahl an Möglichkeiten offen zu stehen (binär). Nach dieser Theorie würden Entwicklungsfehler nicht aufgrund eines abnorm festgelegten Programmes entstehen, sondern durch die Unterlassung eines Entwicklungsentscheides im normalen Programm. Verschiedene entwicklungsschädigende Faktoren könnten so durch Blockierung ähnlicher Entscheidungen zum selben Missbildungsphänotyp führen. Andererseits könnte es durch die Blockierung eines bestimmten Entwicklungsentscheides, der bei der Bildung diverser Strukturen wichtig ist, zu multiplen Missbildungen kommen.

Diese Theorie liefert eine einfache Erklärung für ein begrenztes Repertoire an Missbildungstypen bei einer unbegrenzten Vielfalt an Schädigungsfaktoren. Auch Mehrfachmissbildungen sind mit dieser Theorie erklärbar.

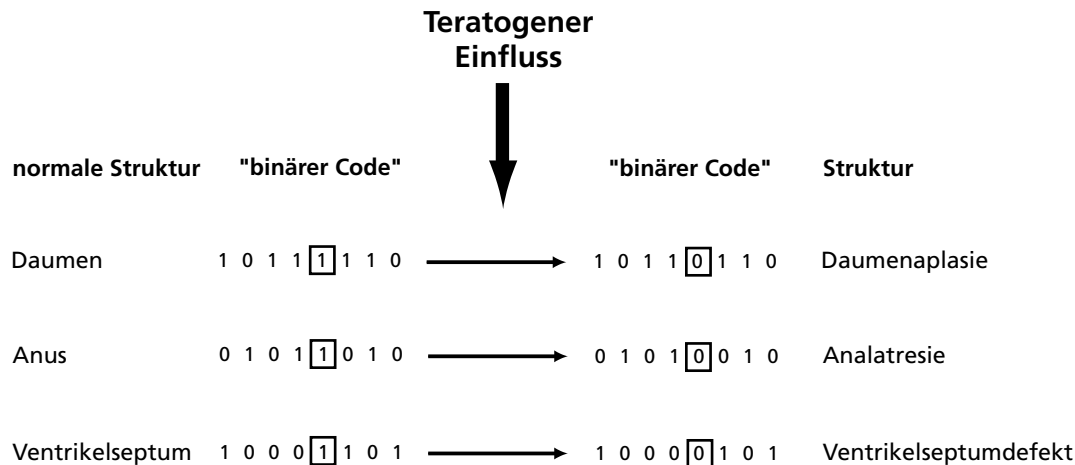


Abbildung 6.2: Hypothese eines Entwicklungsmechanismus. Bei mehreren Entwicklungsprozessen existieren zum Teil analoge Entwicklungsentscheide. Die Blockierung eines bestimmten Entwicklungsentscheides kann zu Missbildungen in mehreren Strukturen führen [Friedmann 1980].

Nachdem organisierende Gene bei der *Drosophila* identifiziert wurden, konnten solche auch für den Menschen nachgewiesen werden (Tabelle 4.1). Es gibt Vermutungen, wonach durch die Störung noch unbekannter organisierender Gene Missbildungen entstehen können [Bamforth 1994] (Abschnitt 4.3.4). Friedmann [1980] betont, dass aber letztlich eine Reihe genetischer Mechanismen (dominante und rezessive Gene) sowie epigenetische Mechanismen (transponierte Gene, De- und Repression von Genen, Oberflächenveränderungen von Zellen, etc.) [Kousseff 1992] nebeneinander gemeinsam wirken können.

6.5 Missbildungskorrelationen

6.5.1 Korrelationsstatistik zu den betroffenen Organsystemen

Um auf mögliche Mechanismen und Einflussfaktoren einzugehen, die bei der Entstehung von bestimmten Missbildungskombinationen beteiligt sein könnten, werden die Ergebnisse der Obduktionsstudie von Höpker [1984] aufgearbeitet. Die Diskussion und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt insbesondere auch negative Korrelationen und die mögliche Bedeutung intrauteriner Letalfaktoren. Die Interpretation lässt die Frage nach ätiologischen oder pathogenetischen Zusammenhängen weitgehend offen.

Der Obduktionsstudie von Höpker [1984] schliesst sich eine Korrelationsstatistik für die Erkrankung der verschiedenen Organsysteme an. Es werden beide Geschlechter getrennt getestet. Getestet wird mit Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5%, 1% und 0.1%. Ein positiver Fall liegt vor, wenn eine Missbildung in einem bestimmten Organsystem mit einer beliebigen Missbildung in einem anderen Organsystem beim gleichen Patienten auftritt.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6.7. zusammengefasst. Zwischen gewissen Organsystemen besteht eine positive oder negative Korrelation. Die restlichen Organsysteme zeigen in der Korrelationsstatistik Unabhängigkeit voneinander. Die Korrelationen sind für das männliche und weibliche Geschlecht immer gleichsinnig. Für gewisse Organsysteme zeigen die beiden Geschlechter jedoch unterschiedliche Stärken (Irrtumswahrscheinlichkeiten) der Korrelation.

Die Korrelationen der Organsysteme lassen sich zu übergeordneten Abhängigkeitsmustern zusammenfassen. Es werden Organsysteme miteinander in Beziehung gebracht, die gleichsinnig für beide Geschlechter eine signifikante positive oder negative Korrelation zeigen (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1%).

Die folgende Darstellung illustriert die positiven und negativen Korrelationen der Organsysteme untereinander. Organsysteme, die alle positiv untereinander korrelieren sind zu grossen rechteckigen Feldern zusammengefasst. Es entstehen zwei Hauptblocks positiver Korrelationen. Das endokrine- und respiratorische System korreliert dabei nur mit dem einen überschrittenen Organsystem aus dem Hauptblock, nicht aber mit den restlichen Organsystemen aus dem Hauptblock.

Die restlichen Organsysteme, in ovalen Feldern dargestellt, korrelieren ausschliesslich negativ mit anderen Organsystemen. Die negativen Korrelationen sind durch Trennpfeile dargestellt und beziehen sich auf alle Organsysteme, die mittels Dreiecksklammer zusammengefasst werden.

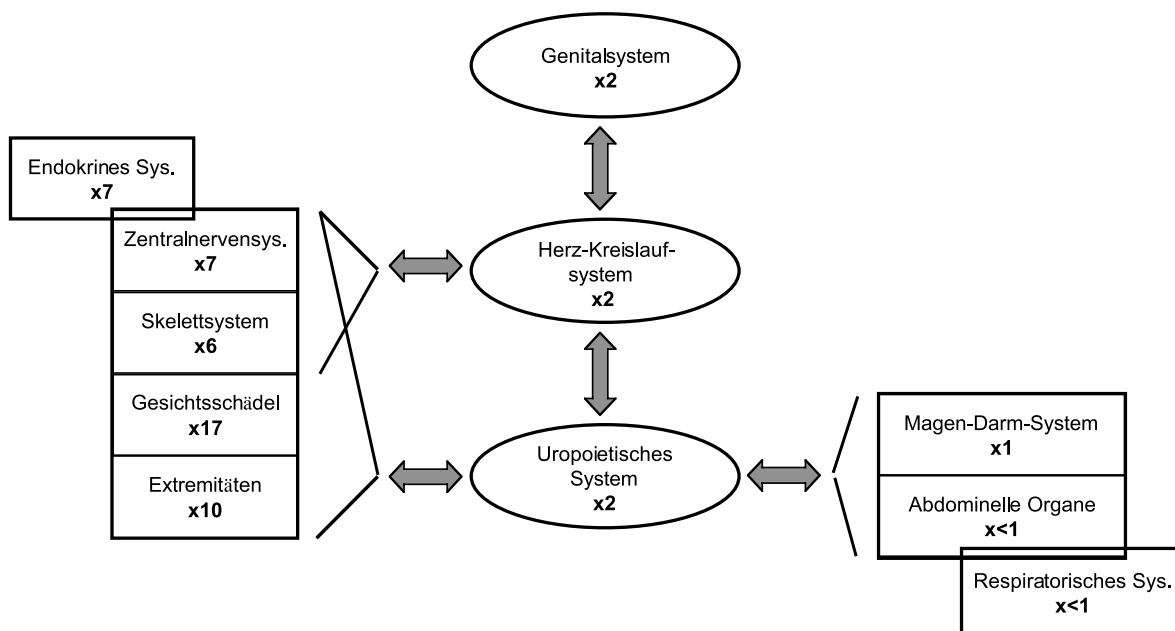


Abbildung 6.3: Positive (Rechtecke) und negative (Pfeilgetrennt) Korrelationen von Organsystemmissbildungen in der Gesamtbevölkerung. Angabe der x-fach erhöhten Missbildungsrate von Organsystemmissbildungen im Kollektiv von Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten.

Die Werte der erhöhten Missbildungshäufigkeit der Organsysteme im Spaltkollektiv gegenüber der Gesamtbevölkerung sind in der Darstellung eingetragen. Die Zahlen geben an, um das wievielfache öfter Missbildungen des bezeichneten Organsystems in der vorliegenden Studie gegenüber der Gesamtbevölkerung festzustellen sind [Höpker 1984]. Da Obduktionsstudien höhere Missbildungshäufigkeiten liefern als klinische Studien und deren Diagnosen eine höhere Validität aufweisen, müssen die Zahlen des Vergleichs als Mindestwerte betrachtet werden.

Das Ausmass der erhöhten Missbildungshäufigkeit im Spaltkollektiv ist mit dem formalen Modell von Höpker konsistent. Für alle Organsysteme, die mit dem Gesichtsschädel positiv korrelieren, zeigt sich in der eigenen Studie eine 7- und mehrfache Erhöhung der Missbildungs-

häufigkeit. Organsysteme, die mit dem von der Spalte betroffenen Organsystem nicht oder negativ korrelieren, zeigen eine maximal 2-fache Erhöhung der Missbildungshäufigkeit.

Für das Herz-Kreislaufsystem wird in der Obduktionsstudie Unabhängigkeit gegenüber dem Gesichtsschädel festgestellt. Da Herzfehler verglichen mit Missbildungen anderer Organsysteme unter postpartal verstorbenen Säuglingen besonders häufig sind [Yang 1997b, Sotelo-Avila 1967], verändern sich die Korrelationsverhältnisse für das Herz-Kreislaufsystem durch die Sterberate. Insbesondere für ein frühkindliches Kollektiv (ohne verstorbene Säuglinge, ohne Totgeburten), wie es bei der Untersuchung von Lippen- und Gaumenspalten oft vorliegt, können veränderte Korrelationsverhältnisse vorliegen.

Dieses Modell der Organsystemgruppen entstand durch die Prüfung von Einzelbefunden, ob sie auffallend häufig, selten oder innerhalb der statistischen Erwartung gemeinsam auftreten. Angesichts dessen sind keine konkreten Aussagen über formale oder kausale Genese möglich. Es bieten sich eine Reihe allgemeiner Interpretationen an [Höpker 1984].

6.5.2 Gesichtsschädel, Extremitäten, Skelett, Zentralnervensystem

- Für Missbildungen im Bereich von Gesichtsschädel, Extremitäten, Skelett und Zentralnervensystem bestehen gegenseitige positive Korrelationen. Die positiven Korrelationen untereinander deuten eine fehlende Beeinträchtigung der intrauterinen Lebensfähigkeit an. Das gleichzeitige Auftreten von Missbildungen dieser Organsysteme stellt wahrscheinlich keinen intrauterinen Selektionsfaktor dar. Statistisch kann festgehalten werden: Falls im Bereich einer der vier Organsysteme Missbildungen vorliegen, sind in der Regel mehrere Organ- und Funktionssysteme betroffen. Dabei bestehen enge Beziehungen zwischen Gesichtsschädel, Skelett und Zentralnervensystem.

Das Spektrum der korrelierenden Skelett- und Extremitätenmissbildungen entspricht sich weitgehend. Oftmals handelt es sich um sekundäre Missbildungen und um solche, die ein System an verschiedenen Lokalisationen betreffen. Mit diesem Befund sind ähnlich gelagerte pathogenetische Mechanismen der Missbildungen dieser beiden Organsysteme zu vereinbaren [Höpker 1984].

Extremitäten und Gesichtsschädel sind etwa zur gleichen Zeit in ihrer Entwicklung abgeschlossen. Der Vergleich einzelner morpho- und teratogenetischen Determinationsperioden zeigt aber Unterschiede. Die obere Extremität zeigt eine frühere Entwicklung im Vergleich zur unteren Extremität. Auch beim Gesichtsschädel sind für einzelne anatomische Bereiche unterschiedliche Determinationsperioden bekannt. Zumindest bei der Entwicklung der Arme ist ferner mit erheblichen Divergenzen zwischen teratosen sensiblen und morphogenetischen Entwicklungsperioden zu rechnen. Dies gilt für die Arme als gesichert, da durch Thalidomid Entwicklungsschädigungen beobachtet wurden, bei denen der Einnahmezeitpunkt des Medikamentes der morphogenetische Entwicklung des geschädigten Organes klar voraus ging [Hinrichsen 1990].

Neuralrohrdefekte stellen eine der häufigsten Abortursachen dar. Es ist anzunehmen, dass diese abortierten Früchte zusätzlich Missbildungen anderer Organsysteme aufweisen. Nach Fredrick (1976) sind insbesondere mütterliche Faktoren für die Abortneigung bei Missbildungen des Zentralnervensystems mitbeteiligt [Fredrick 1976 in Höpker 1984]. Die Differenzierung des Neuralrohres ist etwa mit der 6. Woche abgeschlossen und etwa mit der 10. Woche ist die Differenzierung des Zentralnervensystems dahingehend in ein Zwischenstadium gelangt, dass grössere morphologische Defekte nicht mehr zusätzlich auftreten können [Höpker 1984]. Die Missbildungen des Skelettsystems, der Extremitäten, des Gesichtsschädels und des endokrinen Systems müssen demnach als sekundäre Missbildungen eingestuft werden. Morphogenetische Abhängigkeit der Knochenentwicklung von neuronalem Gewebe ist bekannt [Roth 1978].

Sämtliche Organsysteme dieser Gruppe korrelieren negativ mit den Defekten des uropoietischen Systems. Aufgrund der ausgeglichen Altersverteilung der Missbildung des uropoietischen Systems in der Obduktionsstudie sind alleinige Missbildungen dieses Organsystems prä- und postnatal kaum als Letalfaktoren zu interpretieren. Der Altersgipfel der uropoietischen Missbildungen ist in der Obduktionsstudie um das 60. Altersjahr. Die Kombination einer uropoietischen Missbildung stellt in Kombination mit einer Missbildung eines anderen Organsystems offenbar einen intrauterinen Letalfaktor dar, so auch für die Kombination mit Defekten des Gesichtsschädels. Die negative Korrelation zum Zentralnervensystem kann als Letalfaktor eines funktionell zugeordneten Organsystems charakterisiert werden. Für die negative Korrelation mit skelettalen Missbildungen ist ein solcher funktioneller Zusammenhang nicht ersichtlich.

6.5.3 Herz-Kreislaufsystem

Die Korrelationsstatistik von Höpker [1984] zeigt hochsignifikante, jedoch negative, Korrelationen zwischen Missbildungen des Herz-Kreislaufsystems und denjenigen des uropoietischen Systems, des Genitalsystems des Zentralnervensystems und des Skelettsystems. Gegenüber dem Gesichtsschädel wird Unabhängigkeit festgestellt. Die negative Korrelation des Herz-Kreislaufsystems mit anderen Organsystemen kann auf einen intrauterinen Letalfaktor solcher Kombinationen hinweisen. Missgebildete Kinder mit einem Defekt im Bereich des Herz-Kreislaufsystems werden nur dann ausgetragen, wenn das intrauterine Kreislaufsystem sichergestellt ist und keine schweren Missbildungen im Bereich anderer Organsysteme vorliegen.

In einer prospektiven Studie an 122 Kindern mit schweren Missbildungen stellt Koller [1983 in Höpker 1984] fest, dass Missbildungen des Herz-Kreislaufsystems:

- negativ korrelieren mit einem früheren Abort bzw. einer früheren Schwangerschaft.
- positiv korrelieren mit mehreren Schwangerschaften ohne Abort.
- positiv korrelieren mit einer Mutter über 35 Jahre.

Es scheint sich vorwiegend um mütterliche Einflussfaktoren zu handeln. Wechselwirkungen zwischen der Vaskularisation des Eibettes und der Differenzierung sind bekannt [Höpker 1984].

Auch postnatal stellen die isolierten Herzfehler ein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar. Missbildungen des Herz-Kreislaufsystems sind deshalb bei obduzierten Säuglingen bis unter einem Jahr besonders häufig. Sie werden in der Hälfte aller verstorbenen Säuglinge als Grundleiden angegeben [Bundesamt für Statistik 1998]. Allerdings sind nur in 12% aller kindlichen Todesfälle, infolge eines kongenitalen Herzfehlers, zusätzliche extrakardiale Missbildungen festzustellen [Laursen 1980], während bei 75,1% ein Herzversagen oder eine pulmonale Komplikation festgestellt wurde.

In einer Studie von Hujoel [1992] versterben 10% aller lebendgeborenen Kinder mit Lippen- und Gaumenspalten innerhalb des ersten Lebensjahres. Dieser Wert setzt sich zusammen aus einer Mortalität von 2.9% im Kollektiv ohne zusätzliche Missbildungen und einer Mortalität von 40% im Kollektiv mit zusätzlichen Missbildungen. Unter allen verstorbenen Spaltkindern findet sich folgende Verteilung zusätzlich missgebildeter Organsysteme:

- keine zusätzlichen Missbildungen bei 22.5%
- Missbildungen der Extremitäten bei 37.5%
- Defekte des Zentralnervensystems bei 20%
- Defekte des Herz-Kreislaufsystems bei 5%

- sonstige Entwicklungsfehler bei 15%

Analog der Studie von Laursen [1980] werden auch bei Hujoel [1992] relativ wenige Herzfehler in Kombination mit anderen Missbildungen, so auch Lippen- und Gaumenspalten beobachtet. Diese Ergebnisse decken sich mit zwei wichtigen Annahmen von Höpker [1984]. Einerseits korrelieren Lippen- und Gaumenspalten nicht mit Herzfehlern. Entsprechend fand Hujoel [1992] nur 5% Herzfehler unter den verstorbenen Spaltkindern. Andererseits korrelieren Herzfehler negativ mit Missbildungen anderer Organsysteme, da sie intrauterin einen Letalfaktor darstellen. Entsprechend konnte Laursen [1980] unter den postnatal verstorbenen Kindern mit Herzfehlern relativ wenige zusätzliche Missbildungen anderer Organsysteme feststellen. Offenbar fand bereits eine intrauterine Selektion solcher Kombinationen statt. Für die Kombination von Missbildungen des Herzens mit solchen des Gesichtsschädels ist hingegen eine solche intrauterine Selektion nicht anzunehmen.

Dies erklärt teilweise, weshalb Herzfehler in Kollektiven von Spaltkindern mit hohem Altersdurchschnitt, etwa gleich häufig vorkommen, wie Missbildungen von Organsystemen die in der Studie von Höpker [1984] positiv mit dem Gesichtsschädel korreliert sind. Die Herzfehler sind jedoch kaum in einem ätio-pathogenetischen Zusammenhang mit den Lippen- und Gaumenspalten zu sehen, wie dies für die Gruppe der positiv korrelierenden Missbildungen von Extremitäten, Skelettsystem und Zentralnervensystem der Fall ist. Das gehäufte Zusammentreffen von Herzfehlern und Lippen- und Gaumenspalten unter den Lebendgeborenen ist wahrscheinlich auf fehlende intrauterine Selektion solcher Kombinationen, bei gleichzeitiger Elimination anderer Missbildungskombinationen, zurückzuführen.

6.5.4 Uropoietisches System

Alleinige Missbildung des uropoietischen Systems sind prä- und postnatal nicht oder nur ausnahmsweise als Letalfaktoren anzusehen. Der Altersgipfel der uropoietischen Missbildungen liegt um das 60. Altersjahr. Die Korrelationsstatistik ergibt für das uropoietische System mit fast allen anderen Organsystemen eine hochsignifikante negative Korrelation.

Die teratogenetischen Determinationsperioden und Entwicklungsabschlüsse der betroffenen Organsysteme überschneiden sich unterschiedlich stark. Die uropoietische Determinations- und Entwicklungsperiode fällt nur zu einem Teil mit der des Zentralnervensystems zusammen. Mit der des Herz-Kreislaufsystems überschneidet sie sich stärker und mit jener der Atmungsorgane vollständig. Dies erschwert eine einheitliche Deutung.

Es sind eine Reihe von Faktoren denkbar [Höpker 1984], die allgemein zu negativen Assoziationen führen können:

- Die Missbildungen des Urogenitalsystems sind alleine nicht oder nur ausnahmsweise als Letalfaktoren anzusehen.
- In Kombination mit Missbildungen anderer Organsysteme stellen die Missbildungen des Urogenitalsystems offenbar Letalfaktoren dar.
- Das uropoietische System nimmt bereits intrauterin Funktionen wahr, die für das Überleben des Feten lebensnotwendig sind. Bei Vorliegen weiteren Missbildungen (z.B. Magen-Darm-System) können diese Funktionen nicht mehr, in dem für die Erhaltung der Frucht notwendigen Masse, wahrgenommen werden.
- Ähnliche teratogenetische Determinationsperioden oder genetische Repräsentationen führen zur Kombination mehrerer Missbildungen die intrauterin letal sind.

- Kumulierende extragenetische Einflüsse wirken intrauterin letal durch Schädigung mehrerer Organsysteme.
- Andere Letalfaktoren wie beispielsweise solche, die über das Herz-Kreislaufsystem wirksam werden und das uropoietische System mitbetreffen, könnten zu einem Absterben des Feten führen. Der uropoietische Defekt ist in diesem Falle nicht Ursache, sondern die Folge des letalen Verlaufs der Schwangerschaft.

6.5.5 Genitalsystem

Es gibt keine auffälligen Häufungen der Missbildungen des Genitalsystems in der Altersverteilung. Postpartal und im späteren Leben ist ein wesentlicher Beitrag zu einem letalen Ausgang nicht anzunehmen. Bei beiden Geschlechtern korrelieren Genitalmissbildungen negativ mit Missbildungen des Herz-Kreislaufsystems. Es ergeben sich verschiedene korrelative Beziehungen der einzelnen Geschlechter.

Für abortierte Feten mit Defekten des Herzkreislaufsystems, und für abortierte weibliche Feten mit Defekten des Zentralnervensystems, sind besonders auch Defekte des Genitalsystems zu erwarten. Demnach sind für das Genitalsystem besondere Bedingungen im Vergleich zu anderen Organsystemen anzunehmen. Eine mögliche Erklärung könnte die Organdifferenzierung des weiblichen und insbesondere des männlichen Genitalsystems sein, die spät etwa mit der 13. Woche zum Abschluss kommen [Höpker 1984].

Eine negative Korrelation zwischen Defekten des Genitalsystems und solchen des Herz-Kreislaufsystems kann entstehen, falls ein primär entstandener Defekt des Herz-Kreislaufsystems nur dann als intrauteriner Selektionsfaktor wirkt, falls auch ein Defekt des Genitalsystems entsteht. Dabei muss keine pathogenetische Kopplung zwischen den beiden Defekten bestehen.

6.5.6 Magen-Darm-System, Organe des Abdomens, Respiratorisches System

Missbildungen des respiratorischen Systems und Magen-Darm-Systems sind gehäuft unter den Obduktionen im ersten Lebensjahr. Eine positive Korrelation besteht zwischen Missbildungen des Magen-Darm-Systems und der Organe des Abdomens (Leber, Gallensystem, Milz, Pankreas). Es ist nicht auszuschließen, dass es sich um sekundäre Missbildungen handelt. Die positive Korrelation kann auch durch einen gemeinsamen übergeordneten Entwicklungsdefekt entstehen.

Die positive Korrelation von Missbildungen der Abdominalorgane mit Missbildungen des respiratorischen Systems spricht für das Fehlen einer intrauterinen Risikoakkumulation. Auch verknüpfte, genetische oder extragenetische Einflüsse auf die Entwicklungsvorgänge dieser beiden Organsysteme sind denkbar, falls ihnen eine gemeinsame entwicklungsgeschichtliche Ausgangsmatrix zugrunde liegt.

Eine negative Korrelation ergibt sich für beide Geschlechter zwischen Missbildungen des Magen-Darm-Systems und des uropoietischen Systems. Es scheint ein Selektionsfaktor gegeben zu sein, der bereits vor der Geburt wirksam wird (Abschnitt 6.5.4).

6.5.7 Einflussfaktoren auf Missbildungskombinationen bei Spaltpatienten

Allgemein können an der Entstehung von Missbildungskombinationen ursächlich beteiligt sein: Letalfaktoren, geändertes Sensitivitäts- oder Spezifitätsverhalten der Mütter gegenüber missgebildeten Früchten und genetische- oder extragenetische Einflussfaktoren.

Die Häufigkeit von Missbildungen im postnatalen Lebensabschnitt wird durch die intrauterine Sterberate bestimmt. So sind die Erwartungswerte für Missbildungskombinationen, für bereits intrauterin funktionstragende Organsysteme, signifikant höher als die beobachteten Zahlen unter den Lebendgeborenen. Nicht zu erwarten sind solche Differenzen für intrauterin nicht lebensnotwendige Organsysteme. Die Missbildungskombinationen bei denen die Beobachtungswert stark von den Erwartungswerten abweichen, lassen Vermutungen bezüglich Pathogenese und ätiologischen Einflüssen zu (Determinationsperiode, germinale Repräsentation, Abhängigkeit von zellulären und geweblichen Defekten, äussere Einflüsse etc.)

Obwohl beispielsweise das Herz-Kreislaufsystem, das Magen-Darm-System, die Atmungsorgane, das uropoietische System und die Extremitäten etwa die gleiche Determinationsperiode zwischen dem 27. und 29. Tag haben, korrelieren sie teils positiv und teils negativ miteinander. Dieser Befund lässt verschiedene Schlüsse bezüglich möglicher Mechanismen zu:

- Verschiedene äussere, extragenetische Einflussfaktoren die sich in ihrer Wirkung teilweise ausschliessen, teilweise verstärken.
- Unterschiedliche genetische Repräsentationen führen zu scheinbar gegensätzlichen Kombinationen.
- Intrauterine Selektionsmechanismen werden vor der Geburt über unterschiedliche Abortraten wirksam.

Zusammenfassend sind allgemein folgende Einflussfaktoren bei der Entstehung von Missbildungskombinationen in Betracht zu ziehen:

- Übergeordnete oder gemeinsame Mechanismen der Pathogenese und Morphogenese.
- Wechselseitige Abhängigkeiten in der genetischen Repräsentation.
- Wechselseitige morphogenetische Abhängigkeiten zwischen Missbildungs- und Normalentwicklung verschiedener Regionen (sekundäre Missbildung).
- Auswirkung der Missbildungen als intrauteriner Letalfaktor, insbesondere bei Missbildungen mehrerer Organsysteme oder Organe mit Vitalfunktionen.
- Intrauterine Selektionseffekte im Dienste der Phylogenese.
- Abortverhalten der Mutter.
- Mögliches Wechselspiel zwischen kindlicher Missbildung und Abortverhalten der Mutter.

6.6 Schlussfolgerung

Unter Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten sind viele Missbildungskombinationen überrepräsentiert, andere wahrscheinlich unterrepräsentiert. Der gegenwärtige Kenntnisstand ist für eine konkrete Interpretation zu gering. Die beobachteten Häufigkeiten einzelner Missbildungen sind Summationseffekte kindlicher und mütterlicher Auswahlwirkungen.

Lippen- und Gaumenspalten sind in Kombination mit Missbildungen der Extremitäten, des Skelettsystems und des Zentralnervensystems überrepräsentiert. Gemeinsame Mechanismen der Patho- und Morphogenese sowie fehlende abortive Wirkung der Kombinationen sind wahrscheinlich. Zusätzliche Abklärungen drängen sich nicht auf.

Lippen- und Gaumenspalten sind in einem kindlichen Kollektiv gehäuft mit Herzfehlern kombiniert. Eine vorsorgliche Echokardiographie scheint sinnvoll. Trotz der gehäuften Kombina-

tion der beiden Missbildungen scheint kein patho- oder morphogenetischer Zusammenhang zu bestehen. Herzfehler sind generell eine der häufigsten kongenitalen Missbildungen. In Kombination mit Lippen- und Gaumenspalten scheint keine erhöhte prä- oder postnatale Letalität vorzuliegen. Im Gegensatz dazu gelten andere Missbildungskombinationen mit dem Herzkreislaufsystem als prä- und postnatale Letalfaktoren. Die gehäufte Kombination von Lippen- und Gaumenspalten mit Herzfehlern kann durch gerichtete prä- und postnatale Selektionsvorgänge von Missbildungskombinationen entstehen.

Lippen- und Gaumenspalten treten relativ selten mit Missbildungen des Urogenitalsystems auf. Missbildungen des Urogenitalsystems korrelieren mit allen anderen Organsystemdefekten negativ. Diverse Defekte scheinen in Kombination mit Missbildungen des Urogenitalsystems einen intrauterinen Letalfaktor darzustellen.

Missbildungen des Magen-Darm-Systems und der Atmungsorgane treten selten in Kombination mit Lippen- und Gaumenspalten auf. Eine gemeinsame Patho- oder Morphogenese scheint nicht vorzuliegen. Erhöhte intrauterine Letalität der Kombinationen und eine tiefe Missbildungshäufigkeit infolge diagnostische Hindernisse kann zusätzlich dazu beitragen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Häufigkeit und Art von Begleitmissbildungen unter Patienten mit Lippen- und Gaumenspalten am Universitätsspital Basel. Ergänzend analysiert die Untersuchung das Auftreten von Lippen- und Gaumenspalten in der Region Basel. Anhand der Ergebnisse wird die Notwendigkeit spezieller Abklärungen bezüglich Begleitmissbildungen abgeschätzt. Allgemeine Faktoren und Umstände, die bei der Entstehung von Missbildungskombinationen beteiligt sind, werden verdeutlicht.

Es handelt sich um eine deskriptive Querschnittsstudie. In der Patientenkartei wurden 323 Patienten mit Geburtsdatum zwischen 01.01.1978 und 01.07.1999 ermittelt. Von 310 (96%) Patienten lag eine vollständige Krankenakte vor. Von 13 (4%) Patienten lagen nur Informationen zur Spaltdiagnose vor. Gemäss einem definierten lokalen Versorgungsgebiet des Universitätsspitals wurde zwischen lokalen (267) und auswärtigen (66) Patienten unterschieden. Für die Ermittlung der Spaltfrequenz in der Region Basel wurde eine schweizerisch-deutsche und eine schweizerische Bevölkerungsstatistik verwendet.

Für die Statistik über Begleitmissbildungen wurden 13 Kinder ausgeschlossen, weil die Patientenunterlagen ungenügend waren. 16 Kinder wurden ausgeschlossen, weil sie jünger als ein Jahr waren (geboren nach 31.08.1998). Von 294 verbleibenden Kindern waren 231 lokaler bzw. 63 auswärtiger Herkunft. Anhand des Registers des "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System" wurden leichte und verwandte Missbildungen ausgeschlossen. Für den Vergleich der Missbildungshäufigkeit des Patientenkollektivs mit dem der Gesamtbevölkerung wurde eine Obduktionsstudie verwendet (Heidelberg 1841 bis 1982, n=77503).

Die Frequenz der Lippen- und Gaumenspalten beträgt im schweizerisch-deutschen Versorgungsgebiet 1:711 und im schweizerischen Versorgungsgebiet 1:725. Die Häufigkeit der einzelnen Spalttypen ist im lokalen und auswärtigen Patientenkollektiv unterschiedlich: Lippenspalten (25% vs. 13%), Gaumenspalten (39% vs. 29%), Lippen-Gaumenspalten (36% vs. 58%). Lippen-Gaumenspalten treten häufiger links- und doppelseitig (38%, 34%) auf als rechtsseitig (29%). Unter den Lippen- und Lippen-Gaumenspalten ohne zusätzliche Missbildungen überwiegt das männliche Geschlecht (51%, 61%). Gaumenspalten treten gehäuft beim weiblichen Geschlecht (56%) auf. Falls zusätzlich Begleitmissbildungen vorliegen, reduziert sich unter den Lippen- und Lippen-Gaumenspalten der männlicher Anteil (50%, 40%) und unter den Gaumenspalten reduziert sich der weibliche Anteil (52%).

Von 294 Patienten sind 46 (16%) von Begleitmissbildungen betroffen. Lokale (231) Patienten haben häufiger Begleitmissbildungen (40, 17%), als auswärtige (63) Patienten (6, 10%). Die Patienten mit Begleitmissbildungen sind am häufigsten von Gaumenspalten (53%) und Lippen-Gaumenspalten (37%) betroffen. Unter den 40 lokalen Patienten mit Begleitmissbildungen ist bei 6 Patienten die Genese der Spalten bekannt, bei 9 liegt ein unklarer Phänotyp vor und 17 zeigen dysmorphe Stigmata. Bei 8 Patienten sind drei oder mehr Organsysteme von Missbildungen betroffen, 7 von ihnen haben dysmorphe Stigmata.

Am häufigsten sind folgende Organsysteme von Begleitmissbildungen betroffen: Extremitäten, Herz-Kreislaufsystem, Zentralnervensystem, Gesichtsschädel, uropoietisches System, Skelettsystem, Genitalsystem, endokrines System, Magen-Darm-System. Verglichen mit der Gesamtbevölkerung liegt für folgende Organsysteme eine x-fache Missbildungshäufigkeit vor: Gesichtsschädel (17), Extremitäten (10), Zentralnervensystem (10), Skelettsystem (6), Herz-Kreislaufsystem (2), uropoietisches System und Genitalsystem (2), Magen-Darm-System (1)

Aufgrund der limitierenden Einschlusskriterien entspricht die Spaltfrequenz und Begleitmissbildungsfrequenz einem Mindestwert. Er liegt im Bereich der Literaturangaben. Das Kollektiv der lokalen Patienten unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung vom auswärtigen Kollektiv. Bei der Diskussion epidemiologischer Aspekte ist dies zu beachten.

Beim Vorliegen von Begleitmissbildungen kommt es zur Häufigkeitsverschiebung weg von Lippenspalten hin zu Lippen-Gaumenspalten. Möglicherweise wird in Anwesenheit von Begleitmissbildungen die Gesichtsfehlentwicklung früher eingeleitet, weshalb sich gehäuft die Bildung einer Gaumenspalte anschliesst. Das Phänomen, dass sich bei gewissen Missbildungen das Missverhältnis der Geschlechter angleicht, falls zusätzliche Missbildungen vorliegen, konnte für Lippen- und Gaumenspalten bestätigt werden. Dysmorphe Stigmata sind ein Indikator für Missbildungen mehrerer Organsysteme.

Die Missbildungen von Gesichtsschädel, Extremitäten, Skelett und Zentralnervensystem, treten überzufällig oft gemeinsam auf (positive Korrelation). Mögliche Faktoren sind übergeordnete Mechanismen der Patho- und Morphogenese sowie fehlende abortive Wirkung ihrer Kombinationen. Die Begleitmissbildungen betreffen nicht vitale Funktionen und sind oft äusserlich erkennbar. Zusätzliche Abklärungen drängen sich nicht auf.

Missbildungen des Herz-Kreislaufs korrelieren nicht (Unabhängigkeit) oder negativ mit solchen von Gesichtsschädel, Extremitäten, Skelett und Zentralnervensystem. Lippen- und Gaumenspalten sind trotzdem gehäuft mit Missbildungen des Herz-Kreislaufs kombiniert. Herzfehler scheinen in Kombination mit anderen Missbildungen intrauterine Letalfaktoren darzustellen, nicht jedoch mit Lippen- Gaumenspalten. Unterschiedliche pränatale Selektionsvorgänge können so zur gehäuften Kombination von Herzfehlern mit Lippen- und Gaumenspalten beitragen, ohne dass ein patho- oder morphogenetischer Zusammenhang besteht. Eine Echokardiographie ist angesichts der vitalen Bedeutung und therapeutischen Möglichkeiten sinnvoll.

Es besteht eine enge Beziehung zwischen fetaler Missbildungsrate, Abortrate und Missbildungsfrequenz bei der Geburt. Die Häufigkeit von Missbildungen im postnatalen Lebensabschnitt wird wesentlich durch die intrauterine Sterberate bestimmt.

8

Literaturverzeichnis

- Abyholm FE. 1978. Cleft lip and palate in a norwegian population: II. A numerical study of 1555 CLP-patients admitted for surgical treatment 1954-75. Scand J Plast Reconstr Surg 12: 35-43
- Andrä A, Neumann HJ. 1996. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten: Entstehung, Klinik, Behandlungskonzepte. Reinbeck: Einhorn-Presse
- Bamforth JS. 1994. Are abnormalities of human organizational genes responsible for causing birth defects? Teratology 8: 455-9
- Berry CL . 1976. Some remaining problems in the reproductive toxicity testing of drugs. Br Med Bull 32: 34-8
- Boffey PM. 1970. Hiroshima, Nagasaki. Science 168: 679-83
- Bundesamt für Statistik. 1999. Die Grossregionen der Schweiz: Die Schweiz im NUTS-Regionalsystem
- Bundesamt für Statistik. 1998. Totgeburten und Säuglingssterblichkeit in der Schweiz 1986-1992
- Bundesamt für Statistik; Spezialerhebung. 1999. Sektion Bevölkerungsentwicklung: Wohnbevölkerung und Lebendgeburten des Kantons Solthurn und Aargau 1990-1998 ausgewertet nach Gemeinden
- Busch R. 1980. Die Bedeutung der perinatalen Mortalität für die Epidemiologie angeborener Anomalien der Gestalt und Funktion. Zentralblatt f Gyn 102: 1166-69
- Calzolari E, Milan M, Cavazzuti GB, et al. 1988. Epidemiological and genetic study of 200 cases of oral cleft in the Emilia Romagna region of northern Italy. Teratology 38: 559-64
- Carter CO . 1976. Genetics of common single malformations. Br Med Bull 32: 21-6
- Christensen K, Fogh-Andersen P. 1994. Etiological subgroups in non-syndromic isolated cleft palate: a genetic-epidemiological study of 52 Danish birth cohorts. Clin Genet 46: 329-35
- Christensen K, Holm NV, Olsen J, Kock K, Fogh-Andersen P. 1992. Selection bias in genetic-epidemiological studies of cleft lip and palate. Am J Hum Genet 51: 654-9

- Christensen K, Schmidt MM, Vaeth M, Olsen J. 1995. Absence of an environmental effect on the recurrence of facial-cleft defects. *N Engl J Med* 333: 161-4
- Clearinghouse. 1991. Congenital malformations worldwide: a report from the international clearinghouse for birth defects monitoring systems. Amsterdam: Elsevier science publishers B.V.: 83-9
- Cornel MC, Spreen JA, Meijer I, Spauwen PHM, Dhar BK, Kate LP. 1992. Some epidemiological data on oral clefts in the northern Netherlands, 1981-1988. *J Cranio Max Fac Surg* 20: 147-52
- Czeizel AE. 1988. Additive congenital patterns. *Am J Med Genet* 29: 727-38
- Das SK, Runnels RS, Smith JC, Cohly HHP. 1995. Epidemiology of cleft lip and palate in Mississippi. *South Med J* 88: 437-42
- Davies AF, Stephens RJ, Olavesen MG, et al. 1995. Evidence of a locus for orofacial clefting on human chromosome 6p24 and STS content map of the region. *Hum Molec Genet* 4: 121-8
- Declich S, Carter AO. 1994. Public health surveillance: historical origins, methods and evaluation. *Bull WHO* 72: 285-304
- Derijcke A, Eerens A, Carels C. 1996. The incidence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 34: 488-94
- Dolovich LR, Addis A, Vaillantcourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. 1998. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case control studies. *Br Med J* 317: 839-43
- Eckes L. 1977. Beitrag zur Abgrenzung des Missbildungsbegriffs. *Gegenbaurs morph Jahrb Leipzig* 123: 742-58
- El Shafie M, Klippel CH. 1981. Associated congenital anomalies. Baltimore: Williams and Wilkins
- Emanuel I, Culver BH, Erickson JD, Guthrie B, Schuldberg D. 1973. The further epidemiological differentiation of cleft lip and palate: a population study of clefts in King County Washington 1956-1965. *Teratology* 7: 271-82
- Evans JA, Vitez M, Czeizel A. 1992. Patterns of acrorenal malformation associations. *Am J Med Genet* 44: 413-9
- Evans PR, Polani N. 1980. Congenital malformations in a post-mortem series. *Teratology* 22: 207-16
- Ferguson MWJ. 1994. Craniofacial malformations: towards a molecular understanding. *Nature Genet* 6: 329-30
- Finley WH, Gustavson KH, Hall TM, Hurst DC, Borganier CM, Wiedmeyer JA. 1994. Birth defects surveillance: Jefferson County, Alabama, and Uppsala County, Sweden. *South Med J* 87: 440-5
- FitzPatrick D, Farral M. 1993. An estimation of the number of susceptibility loci for isolated cleft palate. *J Craniofac Genet Dev Biol* 13: 230-35
- Forth W. 1977. Das Unglück von Seveso. *Dt Ärzteblatt* 74: 2617-26

- Fortune DW, Kitchen WH. 1977. Malformations in infants of very low birth weight. *Med J Aust* 1: 239-42
- Friedmann JM. 1980. Binary developmental commitments in normal and abnormal human morphogenesis. *Clin Genet* 18: 34-41
- Goodman RM, Gorlin RJ. 1983. *The malformed infant and child: an illustrated guide*. Oxford: Oxford University Press
- Gorski SM, Adams KJ, Birch PH, Friedman JM, Goodfellow PJ. 1992. The gene responsible for X-linked cleft palate (CPX) in a British Columbia Native kindred is localized between PGKI and DXYSI. *Am J Hum Genet* 50: 1129-36
- Gruber GB. 1934. Beiträge zur Frage gekoppelter Missbildungen: Akrocephalo-Syndaktylie und Dysencephalie splanchnocystica. *Beiträge path Anat* 93: 459-76
- Günther H. 1948. Anomaliekomplex und Zufallssyndromie. *Zentralblatt Allg Path u path Anatomie* 84: 6-16
- Hall BD. 1993. The state of the art of dysmorphology. *Am J Dis Child* 147: 1184-9
- Hinrichsen KV, Hrsg. 1990. *Humanembryologie: Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Berlin: Springer
- Honigsmann K. 1998. *Lippen- und Gaumenspalten*. Bern: Hans-Huber
- Höpker WW, Burkhardt HU. 1984. *Missbildungen: Interrelationen, Assoziationen und diagnostische Validität*. Berlin: Springer
- Houdayer C, Bahuau M. 1998. Orofacial cleft defects: inference from nature and nurture. *Ann Génét* 41: 89-117
- Hujoel PP, Bollen AM, Mueller BA. 1992. First-year mortality among Infants with facial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 29: 451-55
- Jaiyesimi F, Anita AU. 1979. Extracardiac defects in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 42: 475-79
- Kalter H. 1998. Congenital malformations: an inquiry into classification and nomenclature. *J Med Genet* 35: 661-5
- Khoury MJ, Botto L, Mastroiacovo P, Skjaerven R, Castilla E, Erickson D. 1994a. Monitoring for multiple congenital anomalies: an international perspective. *Epidemiologic Reviews* 16: 335-50
- Khoury MJ, Botto L, Waters GD, Mastroiacovo P, Castilla E, Erickson JD. 1993. Monitoring for new multiple congenital anomalies in the search for human teratogens. *Am J Med Genet* 46: 460-6
- Khoury MJ, Moore CM, Evans JA. 1994b. On the use of the term syndrome in clinical genetic and birth defects epidemiology. *Am J Med Genet* 49: 26-8
- Klemetti A. 1978. Congenital defects in a cohort followed for seven years. *Acta Paediatr Scand* 67:601-5
- Kotch LE, Sulik KK. 1992. Experimental fetal alcohol syndrome: proposed pathogenetic basis for a variety of associated facial and brain anomalies. *Am J Med Genet* 44: 168-76

- Kousseff BG, Papenhausen P, Neu RL, Essig YP, Saraceno CA. 1992. Cleft palate and complex chromosome rearrangements. *Clin Genet* 42: 135-42
- Kühnelt HJ, Rotter-Pool P. 1955. Die Missbildungen an der Universitäts-Frauenklinik Berlin im Spiegel der Embryopathologie. *Zbl f Gyn*: 893-900
- Laursen HB. 1980. Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. *Acta Paediatr Scand* 69: 619-24
- Leck I. 1976. Descriptive epidemiology of common malformations. *Br Med Bull* 32: 45-52
- Leck I, Record RG, McKeown T, Edwards JH, . 1968. The incidence of malformations in Birmingham, England, 1950-1959. *Teratology* 1: 263-80
- Leichtman LG, Wood B, Rohn R. 1994. Anophthalmia, cleft lip, palate, facial anomalies, and CNS anomalies and hypothalamic disorder in a newborn: a midline developmental field defect. *Am J Med Genet* 50: 39-41
- Lenz W. 1961. Kindliche Missbildungen nach Medikament-Einnahme während der Gravidität? *Dtsch med Wschr* 86: 2555-6
- Leyhausen M. 1963. Fehlermöglichkeiten bei Ermittlung kindlicher Missbildungen. *Zentralblatt f Gyn* 85:775-77
- Lilius GP. 1992. Clefts with associated anomalies and syndromes in Finland. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 26: 185-96
- Lippert H. 1996. Lehrbuch der Anatomie. 4 völlig überarb Aufl. München: Urban und Schwarzenberg
- Loesch DZ, Hay DA, Sheffield LJ. 1992. Fragile X family with unusual digital and facial abnormalities, cleft lip and palate, and epilepsy. *Am J Med Genet* 44: 543-50
- Lubinsky MS. 1994. Properties of associations: identity, nature, and clinical criteria, with a commentary on why CHARGE and Goldenhar are not associations. *Am J Med Genet* 49: 21-5
- Lubinsky MS. 1997. Classifying sex biased congenital anomalies. *Am J Med Genet* 69: 225-8
- Mann T. 1939. Lotte in Weimar. Stockholm: Bermann-Fischer
- Martinez-Frias ML. 1994. Developmental field defects and associations: epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49: 45-51
- Martinez-Frias ML, Frias JL. 1997. Primary developmental field III: clinical and epidemiological study of blastogenetic anomalies and their relationship to different MCA patterns. *Am J Med Genet* 70:11-5
- Martinez-Frias ML, Frias JL. 1999. VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet* 83: 13-6
- Méhes K. 1996. Classical clinical genetics in the era of molecular genetics. *Am J Med Genet* 61: 394-5
- Meili M. 1999. Risikofaktor Schwangerschaft. *Weltwoche* 32: 45
- Menegotto BG, Salzano FM. 1991. Clustering of malformations in the families of South American oral clefts neonates. *J Med Genet* 28: 110-13

- Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. . 1997. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics* 100: 180-6
- Mitchell LE, Risch N. 1992. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 51: 323-32
- Mitchell LE, Risch N. 1993. Correlates of genetic risk for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Clin Genet* 43: 255-60
- Molz G . 1970. Der Wandel der Kindersterblichkeit in den vergangenen 100 Jahren. *Helv paediat Acta* 25: 1-12
- Monteleone-Neto R, Castilla EE. 1994. Apparently normal frequency of congenital anomalies in the highly polluted town of Cubatao, Brazil. *Am J Med Genet* 52:319-23
- Moore GE. 1995. Molecular genetic approaches to the study of human craniofacial dysmorphologies. *Int Rev Cytol* 158: 215-77
- Moore KL, Persaud TVN. 1998. The developing human: clinically oriented embryology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders
- Müller HJ. 1989. Genetisches Glossar. *Schweiz med Woschr* 119: 1727-37
- Murray JC. 1995. Face facts: genes, environment, and clefts. *Am J Hum Genet* 57: 227-32
- Opitz JM. 1993. Blastogenesis and the primary field in human development. *Birth defects orig artc series* 29: 3-37
- Opitz JM. 1994. Associations and syndromes: terminology in clinical genetics and birth defects epidemiology: comments on Khoury, Moore, and Evans. *Am J Med Genet* 49: 14-20
- O'Rahilly R, Müller F. 1992. Human embryology and teratology. New York: Wiley-Liss Inc
- Oxford. 1998. Concise medical dictionary. 5th ed. Oxford: Oxford University Press
- Pauli RM, Reiser CA. 1994. Wisconsin stillbirth program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1'000 referrals. *Am J Med Genet* 50: 135-53
- Pschyrembel W. 1994. Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 257 neu bearb. Aufl. Berlin: de Gruyter
- Rintala AE. 1986. Epidemiology of orofacial clefts in Finland: a review. *Ann Plast Surg* 17: 456-9
- Roberts CJ, Powell RG. 1975. Interrelation of the common congenital malformations: some aetiological implications. *Lancet*: 848-50
- Roth M, Krkoska J. 1978. The adaptive mandible: a product of the osteo-neural growth. *Gegenbaurs morph Jahrb Leipzig* 124: 765-83
- Saxén I . 1975. Epidemiology of cleft lip and palate: an attempt to rule out chance correlations. *Brit J prev soc Med* 29: 103-10
- Schaller A. 1977. Epidemiologie angeborener Fehlbildungen. *Med Klin* 72: 909-17
- Schubert E von. 1959. Über die Mängel der Missbildungsstatistiken aus geburtshilflichen Anstalten. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 19: 475-90
- Schumacher GH, Christ BEA. 1993. Embryonale Entwicklung und Fehlbildung des Menschen. Ed 10. Ullstein Mosby

- Shaw GM, Lammer EJ. 1999. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 134: 298-303
- Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. 1985. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet* 20: 585-95
- Smith DW, Bostian KE. 1964. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation: frequency in contrast to frequency in controls, in children with cleft lip and palate, and in those with ventricular septal defect. *J Pediatr* 65: 189-96
- Smithells RW. 1976. Environmental teratogens of man. *Br Med Bull* 32: 27-33
- Sotelo-Avila C, Shanklin DR. 1967. Congenital malformations in an autopsy population. *Arch Path* 84: 272-79
- Statistisches Jahrbuch der Schweiz 1999. 1998. Hrsg: Bundesamt für Statistik
- Stein Z, Susser M, Warburton D, Wittes J, Kline J. 1975. Spontaneous abortion as a screening device: the effect of fetal survival on the incidence of birth defects. *Am J Epidemiol* 102: 275-90
- Stoll C, EUROCAT Working Group. 1995. Distribution of single organ malformations in european populations. *Ann Génét* 38: 32-43
- Tessier P. 1976. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Max Fac Surg* 4:69-92
- Tewfik TL, Der Kaloustian VM. 1997. Congenital anomalies of the ear, nose and throat. Oxford: Oxford University Press
- Tolarova MM, Cervenka J. 1998. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet* 75: 126-37
- Töndury G . 1950. Zum Problem der Gesichtsentwicklung und der Genese der Hasenscharte. *Acta Anat* 11: 300-28
- Weatherall JAC, Haskey JC. 1976. Surveillance of malformations. *Br Med Bull* 32: 39-44
- Whitaker LA, Pashayan H, Reichman J. 1981. A proposed new classification of craniofacial anomalies. *Cleft Palate J* 18:161-76
- Wirtschaft und Gesellschaft am Oberrhein Hrsg: Statistisches Landesamt Baden-Württemberg und -Rheinland-Pfalz, Statistisches Amt des Kantons Basel-Landschaft und -Basel-Stadt, Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) Direction Région d'Alsace
- Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. 1996. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J* 33: 406-17
- Yang Q, Khoury MJ, James LM, Olney RS, Paulozzi LJ, Erickson JD. 1997a. The return of Thalidomide: are birth defects surveillance systems ready? *Am J Med Genet* 73: 251-8
- Yang Q, Khoury MJ, Mannino D. 1997b. Trends and patterns of mortality associated with birth defects and genetic diseases in the U.S., 1979-92: analysis of multiple-cause mortality data. *Genet Epidemiol* 14: 493-505

8.1 Literaturhinweise

- Aase JM. 1990. Diagnostic dysmorphology. New York: Plenum Medical Book Company
- Barnes AC. 1968. The fetal environment: drugs and Chemicals. In: Barnes AC (ed) Intrauterine development. Philadelphia: Lea und Febiger. 362-77
- Bear JC. 1973. The association of fetal wastage with facial cleft conditions. Cleft Palate J 10: 346-59
- Bixler D. 1981. Genetics and clefting. Cleft Palate J 18: 10-8
- Blechsmidt E . 1982. Die Erhaltung der Individualität:Fakten zur Human-Embryologie. In: Wort und Wissen Bd 12. Neuhausen-Stuttgart: Hänssler
- Briggs RM. 1976. Vitamin supplementation as a possible factor decreasing the incidence of cleft lip/palate deformities in humans. Vlin Plast Surg 3: 647-52
- Büchner F. 1952. Zur Biologie und Pathologie der Entwicklung. Med Klin 47: 605-11
- Buyse ML. 1990. Birth defects encyclopedia. Dover, MA: Center for Birth Defects Information Services Inc
- Chicarelli ZN, Palayes IM. 1985. Oromandibular limb hypogenesis syndromes. Plast Reconstr Surg 76: 13-24
- Connor JM, Ferguson-Smith MA. 1987. Essential Medical Genetics. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications
- Conway H. 1958. Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. Plast Reconstr Surg 22: 450-3
- Davis JS, Ritchie HF. 1922. Classification of congenital clefts of the lip and palate. JAMA 79: 1323-27
- Der Kaloustian VM, Kurban AK. 1979. Genetic disease of the skin. Berlin: Springer
- Falconer DS. 1965. The Inheritance of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet 29: 51-76
- Farkas LG, Feiglova B, Klaskova O, Tolarova M. 1970. Contribution to the etiopathology of the cleft lip and palate. Acta Chir Plast 12: 29-35
- Fogh-Andersen P. 1942a. Epidemiology and etiology of clefts. Birth defects orig art ser 7: 50-3
- Fogh-Andersen P. 1942b. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck
- Fraser FC. 1970. The genetics of cleft lip and palate. Am J Hum Genet 22: 336-52
- Fraser GR, Calnan JS. 1961. Seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex: site associated malformations and parental age. Arch Dis Child 36: 420-3
- Fredrick J. 1976. Anencephalus in Scotland 1961-1972. Brie Prev Soc Med 30: 132-7
- Fredrick J, Adelstein Ph. 1976. Area differences in the incidence of neural tube defect and the rate of spontaneous abortion. Brit J Prev Soc Med 30: 32-5
- Goerttler K. 1978. Ursachen menschlicher Missbildungen. Umschau 78: 416-7

- Goldstein M, Fraser FC, Roth K. 1965. Resistance of A/Jax mouse embryos with spontaneous congenital cleft lip to the lethal effect of 6-amino-nicotinamid. *J Med Genet* 2: 128-30
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. 1990. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press. p372-80
- Greene JC, Vermilion JR, Hay S, Gibbens SF, Kerschbaum S. 1964. Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. *J Am Dent Assoc* 68: 387-404
- Gregg NM. 1941. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans ophthal Soc Aust* 3: 35
- Grosser O. 1914. Altersbestimmung junger menschlicher Embryonen: Ovulation und Menstruationstermin. *Anat Anz* 47: 264-83
- Gurwitsch A. 1922. Über den Begriff des embryonalen Feldes. *Roux Arch Entw Mech Org* 51: 383-415
- Hall JG. 1986. Neural tube defects, sex ratios, and X inactivation. *Lancet* ii: 1334
- Hall JG, Friedmann JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. 1988. Clinical genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 43: 827-37
- Harlfinger S. 1978. Der heutige Stand der Vererbungsforschung bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. *Med Diss Marburg*
- Heifitz S. 1984. Single umbilical artery: a statistical analysis of 23 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 8: 345-79
- Henriksson TG. 1971. Cleft lip and palate in Sweden: genetic and clinical investigation thesis. Uppsala, Sweden: Institute for medical genetics of the university of Uppsala
- Hinchliffe JR, Johnson DR. 1980. The development of the vertebral limb: an approach through experiment, genetics, and evolution. Oxford: Clarendon Press
- Hochstetter F. 1944. Über die Art und Weise, in welcher sich bei Säugetieren und beim Menschen aus der sogenannten Riechgrube die Nasenhöhle entwickelt. *Z Anat Entw Gesch* 113: 105-44
- Holtzer H. 1963. Comments on induction during cell differentiation. In: *Induktion und Morphogenese*. *Coll Ges Physiol Chem* 13: 127-43
- Holtzer H. 1961. Aspects of chondrogenesis and myogenesis. In: Rudnick D (ed) *Synthesis of molecular and cellular structure*. 19th Ronald Symposium. New York: Ronald Press. 35-87
- Hyrthl J. 1878. *Lehrbuch zur Anatomie des Menschen*. 14 Aufl. Wien: Braumüller
- Ingalls TH, Taube IE, Klingberg MA. 1964. Cleft lip and cleft palate: epidemiologic considerations. *Plast Reconstr Surg* 34: 1-10
- Jimenez FA. 1978. The first autopsy in the new world. *Bull NY Acad Med* 54: 618-9
- Johnston MC, Brown KS. 1980. Human population data: general discussion III. *Prog Clin Biol Res*: 46
- Jones KL. 1997. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders

- Jones KL. 1988. Smith's recognizable patterns of human malformations. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders
- Jucker W. 1965. Wirtschaftsstruktur und Föderalismus. In: Jahrbuch der Helvetischen Gesellschaft
- Kaufman MH. 1991. New insights into triploidy and tetraploidy, from an analysis of model systems for these conditions. *Hum Reprod* 6: 8
- Kernahan DA, Stark RB. 1958. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg* 22: 435-41
- Khoury MJ, Erickson JD, James LM. 1982. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 115: 538-48
- King LS, Meehan MC. 1974. A history of autopsy. *Am J Pathol* 73: 514-44
- Knocks G, Braitwaite FL. 1962. Cleft lips and palates in Northumberland and Durham. *Arch Dis Child* 28: 66-70
- Koch G. 1970. Ursache menschlicher Missbildungen. *Ärztl Fortbildung* 18: 321-31
- Koller S. 1983. Risikofaktoren der Schwangerschaft: Auswertung von 7870 Schwangerschaften durch die deutsche Forschungsgemeinschaft. Berlin: Springer
- Langman J. 1974. Medizinische Embryologie. Stuttgart: Thieme
- Leck I. 1984. The geographical distribution of neural tube defects and oral clefts. *Br Med Bull* 40: 390-95
- Leck I. 1971. HSMHA Health Rep 86: 265-9
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. 1959. Les chromosomes humaines en culture de tissus. *CR Acad Sci (Paris)* 248: 602-3
- Lenz W. 1979. Medizinische Genetik. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme
- Leth Jensen B, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P. 1988. Cleft lip and palate in Denmark 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J* 25: 258-69
- Lippert H. 1962. Probleme des Organwachstums. *MMW* 104: 2373-80
- Loewenstein WR. 1966. Permeability of membrane junctions. *Ann NY Acad Sci* 137: 441-72
- Martinez-Frias ML, Parralo JA, Salvador J, Frias JL. 1986. Sex ratios in neural tube defects. *Lancet* ii: 871-2
- Mastroiacovo P. 1991. An ICBMS collaborative study: monitoring multimalformed infants. *Int J Risk Safety Med* 2: 255-70
- Neel JV. 1958. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 10: 298-445
- Nelson K, Holmes LB. 1989. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 320: 19
- Opitz JM. 1985. The developmental field concept. *Am J Med Genet* 21: 1-11
- O'Rahilly R. 1973. Developmental stages in human embryos: part A: embryos of the first three weeks (stages 1 to 9). *Carnegie Inst Wash Publ* 631

- O'Rahilly R, Müller F. 1987. Developmental stages in human embryos, including a revision of Streeters Horizons and a survey of the Carnegie Collection. Carnegie Inst Wash Publ 637
- Paget J. 1882. Lancet 2: 1017
- Pander CH. 1817. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Hühnchens im Eye. Würzburg: Stahel
- Pannbacker M. 1968. Congenital malformations and cleft lip and palate. Cleft Palate J 5: 334-9
- Passarge E. 1984. Genetik und Evolution: Eine Synthese. In: Passarge (Hrsg) Genetische Herkunft und Zukunft des Menschen. Weinheim: Verlag Chemie. 19-38
- Persaud TVN. 1990. Environmental causes of human birth defects. Springfield: Charles C Thomas
- Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RG. 1985. Basic concepts in teratology. New York: Alan R Liss
- Pfeifer G. 1974. Systematik und Morphologie der kraniofazialen Anomalien. In: Fortschr Kiefer-Gesichts-Chir Bd. XVIII. Schuchardt K (Hrsg), Stellmach R. Stuttgart: Thieme
- Pfeifer G. 1968. Angeborene Fehlbildungen des Gesichtes, der Kiefer und der Mundhöhle. In: Opitz H, Schmidt F (Hrsg) Handbuch der Kinderheilkunde Bd IX. Berlin: Springer. 347-400
- Richards ID. 1973. Fetal and infant mortality associated with congenital malformations. Brit J Prev Soc Med 27: 85-90
- Rintala AE, Gylling U. 1967. Birth weight of infants with cleft lip and palate. Scand J Plast Reconstr Surg 1: 109-12
- Rintala AE, Stegars T. 1982. Increasing incidence of clefts in Finland: reliability of hospital records and central register of congenital malformation 16: 35-40
- Rodriguez JJ, Rodriguez-Peralto JL, Muro M, Urioste M, Palacios J. 1992. Anencephaly and limb deficiencies. Am J Med Genet 44: 66-71
- Rollnick BR, Pruzansky S. 1981. Genetic services at a center for craniofacial anomalies. Cleft Palate J 18: 304-13
- Seller MJ. 1987. Neural tube defects and sex ratios. Am J Med Genet 26: 699-707
- Shaw GM, Croen LA. 1991. Isolated oral cleft malformations: associations with maternal and infants characteristics in a California population. Teratology 43: 225-8
- Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J. 1989. Congenital defect rates among spontaneous abortuses: twenty years of monitoring. Teratology 39: 325
- Shiota K, Uwabe C, Nishimura H. 1987. High prevalence of defective human embryos at the early postimplantation period. Teratology 35: 309
- Spemann H. 1936. Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin: Springer
- Spemann H, Mangold H. 1924. Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. Roux Arch Entw Mech Org 100: 599-638
- Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al. 1982. Errors of morphogenesis: concepts and terms, recommendations of an international working group. J Pediatr 100: 160-5

- Starck D. 1975. Embryologie. 3 Aufl. Stuttgart: Thieme
- Stenvenson AC, Johnston HA, Stewart MIP, Golding DR. 1966. Congenital malformations. World Health Org Suppl 34
- Stockard CR. 1921. Developmental rate and structural expression. Am J Anat 28: 115-227
- Stocks P. 1970. Incidence of congenital malformations in the region of England and Wales. Brit J Prev Soc Med 24: 67-77
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. 1991. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. J Med Genet 28: 325-9
- Streeter GL. 1951. Developmental horizons in human embryos: age groups XI to XXIII. Carnegie Inst Wash Publ 541, Embryology Reprint Vol II
- Thalhammer O. 1967. Pränatale Erkrankungen des Menschen. Stuttgart: Thieme
- Thalhammer O. 1952. Missbildung. Vorschlag zu einer neuen Nomenklatur angeborener Störungen. Arch Kinderheilk 145: 100
- Thompson MW, Mc Innes RR, Willard HF. 1991. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders
- Tolarova M. 1987a. A study of the incidence, sex-ratio, laterality and clinical severity in 3660 probands with facial clefts in Czechoslovakia. Acta Chir Plast 27, 29: 77-87
- Tolarova M. 1987b. Orofacial clefts in Czechoslovakia: incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. Scand J Reconstr Surg 21: 19-25
- Töndury G. 1955. Über die Genese der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. In: Fortschr Kiefer-Gesichts-Chir Bd. I. Schuchardt K (Hrsg), Stellmach R. Stuttgart: Thieme
- Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF, Honore LH. 1992. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. Teratology 46: 555-65
- Trestven VE. 1963. Incidence of cleft lip and palate in Montana indians. J Speech Hear Dis 7: 52
- Triepel H. 1914. Altersbestimmung bei Menschlichen Embryonen. Anat Anz 46: 385-98
- Veau V. 1931. Division palatine: anatomie, chirurgie, phonétique. Paris: Masson et Cie
- Waddington CH. 1962. New patterns in genetics and development. New York: Columbia University Press
- Warburton D, Fraser FC. 1964. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. Hum Genet 16: 1-24
- Wolff CF. 1759. Theoria generationis. Halle: Dissertation. (s.a. Caspar Friedrich Wolff's Theoria generationis 1759. Übers. u. hersg. von Dr. Paul Samassa. Th 1 u 2. Leipzig: Engelmann)



Anhang

A.1 Leichte Defekte

Defekte, die eindeutige körperliche oder funktionelle Auswirkungen haben, werden als schwere Entwicklungsfehler eingestuft. Folgende Befunde werden als leichtgradige Entwicklungsfehler eingestuft und von der Auswertung ausgeschlossen.

Tabelle A.1: Leichtgradige Entwicklungsfehler [Khoury 1994a]

Defekt
Hautzyste
Kutanes Hämangiom, einzeln, nicht kavernös (Durchmesser <4 cm)
Benigne Hautneoplasie
Naevus flammeus
Muttermal, einfacher Naevus
Mongolenfleck
Cutis marmorata
Naevus pigmentosus (Café-au-lait-Fleck)
Kopfhaut Defekt, Kephalhämatome
Lanugobehaarung stark oder persistierend
Akzessorische Brustwarze
Fontanellen vergrößert oder verkleinert
Makrozephalie
Assymetrie des Kopfes
Dolichocephalie
Fazialisparese
Asymmetrie des Gesichtes
Mikrognathie
Esotropie, Exotropie
Nystagmus
Blaue Skleren

Tabelle A.1: Leichtgradige Entwicklungsfehler [Khoury 1994a]

Defekt
Brushfield-Flecken der Iris
Epikanthus
Augenstellung schräg, lateral steigend oder fallend
Ductus lacrimalis Obstruktion
Aurikularanhänge
Ohrmuscheldysplasie, Ohrmuschel posterior oder kaudal ansetzend
Darwin-Höcker
Präaurikularsinus/-zyste/-grube
Makrotie
Nasesteg flach/weit, Nasenspitze nach kranial rotiert, andere leichte Anomalien
breite Nasenwurzel
Nasenseptumdeviation
Zungenband Anomalie, Ankyloglossus
Makroglossie
Mikroglossie
Geburtszähne (dens natales)
Missbildungen der Zähne
Lippen gross/weit/schmal
Gotischer Gaumen
Uvula bifida
Nackenwulst, weite Haut am Nacken
Pterygium colli
Kurzer Nacken
Offener Ductus arteriosus Botalli, offenes Foramen ovale (bei Geburtsgewicht <2500 g)
Herzklappe mit leichter, unbedeutender oder physiologischer Regurgitation
Einfache Arteria umbilicalis
Hepatomegalie
Splenomegalie
Nierenektopie
Meckel-Divertikel
Hautanhängsel Anus
Rektalfissur
Pilonidalsinus, Sakralporus
Inguinalhernien bei männlichem Geschlecht
Inguinalhernien bei weiblichem Geschlecht (bei Geburtsgewicht <2500 g)
Umbilikalhernie (Hautgedeckt)
Hydrozele
Hymenalatresie
Prominente Klitoris

Tabelle A.1: Leichtgradige Entwicklungsfehler [Khoury 1994a]

Defekt
Vulvasynechie
Vaginal-, Hymenalanhänge
Zyste der Vagina, Vulva oder des Nuck-Divertikel
Maldescensus testis (bei Geburtsgewicht <2500 g)
Kleiner Penis
Sclerosis penis (Induratio penis plastica)
Offener Urachus, Urachuszyste
Hautanhänge an Händen, Füßen
partielle Syndaktylie der Füße
Häutige Syndaktylien
Brachydaktylie, unspezifiziert
Klinodaktylie
Kamptodaktylie
Lange Finger, Zehen
Nagelhypoplasien
Hypertrophie oder verlängerte Nägel
Malayenfuss (Sandalenlücke)
Überkreuzende Zehen
Tibiatorsion
Genu valgum
Genu varum
Hallux valgus
Hallux varus
Halsrippe
Sakralisation der Wirbelkörper
Simianlinien, Sydneylinien
Hüft dysplasie, Hüftsubluxation
<i>folgende Defekte wurden nicht berücksichtigt</i>
Epilepsie ohne Herdbefund
Motorische und geistige Retardierung ohne angeborenes morphologisches Korrelat
Cerebralparesen ohne morphologisches Korrelat

A.2 Verwandte Defekte

Defekte unterschiedlicher Organsysteme oder Körperteile, die Teil einer bekannten Sequenz sind, oder aus dem gleichen Entwicklungsfehler hervorgehen, sind als verwandt anzusehen.

Tabelle A.2: Verwandte Entwicklungsfehler [Khoury 1994a]

Verwandte Defekte
A) Defekte derselben Sorte die dasselbe Organ, Organsystem oder den gleichen Körperteil betreffen.
Anophthalmie; Mikrophthalmie
Anotie; Mikrotie
Nierenagenesie; Nierendysplasie
Ösophagusatresie; Tracheo-Ösophagalfistel
Anencephalie; Spina bifida; Encephalocele
angeborene Herzfehler
Ureter-, Urethralagenesie; Ureter-, Urethralstenose; Nierenagenesie; Nierendysplasie
multiple Dünndarmatresien
Hirnmisbildungen; Missbildung der Retina oder der Sehbahn
Syndaktylie; Dymelie der entsprechenden Extremität
Lippen-Kieferspalten; quere Gesichtsspalten; Gaumenspalten
Dymelie verschiedener Extremitäten
B) Defekte die Bestandteil einer bekannten embryologischen Sequenz sind oder aus dem gleichen Entwicklungsfehler hervorgehen.
Spina bifida; Pes equinovarus congenitus; Hydrozephalus; Rumpfskelett
Urethralobstruktion; Hydronephrose; Hypoplasie oder Aplasie der Bauchmuskulatur; (prune belly syndrome, Bauchdeckenaplasiesyndrom)
Bauchdeckenmuskulatur Hypoplasie, Aplasie; Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege; Kryptorchismus; (prune belly syndrome, Bauchdeckenaplasiesyndrom)
Mikrogenie; Glossoptose; Gaumenspalte; (Pierre-Robin-Sequenz)
Nierenagenesie, -dysplasie; Lungenhypoplasie; Missbildung der Extremitäten; Gesichtsmisbildungen (Potter-Facies: Hypertelorismus, Epikanthus, Ohrmuscheldysplasie, Mikrogenie); (Potter-Sequenz)
Omphalozele oder Gastroschisis; Malrotation des Darms, Dünndarmatresien
Zwerchfellhernie; Lungenhypoplasie
Holoprosenzephalie; Arhinenzephalie; Zyklopie; Anophthalmie, Mikrophthalmie; mediane Lippen- und Gaumenspalten
Blasenektrophie; Analatresie; Fehlbildungen von lumbalen und sakralen Wirbeln
Vaginalatresie; zweigeteilter rudimentärer Uterus (Uterus bicornis); Nierenagenesie, -hypoplasie; (Rokitansky-Küster-Syndrom)
Septo-Optico-Dysplasie; Fehlendes Septum pellucidum; Optikushypoplasie; Hypothalamusmisbildungen
Sirenomelie; Fusion der unteren Extremitäten; Nierenagenesie, -hypoplasie; Fehlendes äusseres Genitale; Analatresie; Lungenhypoplasie
Defekt der axialen Differenzierung (engl. laterality defect); kongenitale Herzfehler; partieller oder totaler Situs inversus
Thymusagenesie, -hypoplasie; Defekte der Herzscheidewände (conotruncal heart defects); Ohrmisbildungen (DiGeorge-Syndrom)
Kaudale Regression; Sakrale Hypoplasie, Aplasie; Hypoplasie, Deformation der unteren Extremität
C) Analoge Missbildung im Rahmen einer gesamten Doppelbildung (Gemini conjuncti, siamesische Zwillinge).

A.3 Embryologische Entwicklungsstadien

Tabelle A.3: Übersicht über das Carnegie-Stadiensystem [Hinrichsen 1990]

Woche	Stadium	Länge/mm	Alter/Tage	Hauptmerkmal
1	1			Zygote, Vorkerne, erste Furchungsteilung
	2		1,5-3	2-(16)32 Zellen, Morula
	3		4-4,5	Freie Blastocyste, Embryoblast, Trophoblast
2	4		5-6	Angeheftete Blastocyste, bilaminärer Keim
	5	0,1-0,2	7-12	Frühe Implantation, Keimscheibe und primärer Dottersack, Trophoblast wird zum Chorion
3	6	0,15-0,2	13-15	Primitivstreifen, sekundärer Dottersack, Zottenbildung
	7	0,4	16	Chordafortsatz, Individuation, beginnender intervillöser Raum
	8	1,0-1,5	18	beginnende Neurulation
	9	1,5-2,5	20	Somitenbildung (1-3) beginnt
4	10	2-3,5	22	Schluss des Neuralrohres beginnt, Pharyngealbögen 1+2, 4-Somiten
	11	2,5-4,5	24	Schluss des rostralen Neuroporus mit Bildung des Augenbläschens, Labyrinthplakode, Rachenmembran degeneriert, 13-20 Somiten
	12	3-5	26	Schluss des kaudalen Neuroporus, Pharyngealbogen 3, Armknospen, 21-29 Somiten
	13	4-6	28	Linsen- und Nasenplakode, Labyrinthbläschen,
5	14	5-7	32	Beginnende Einsenkung der Nasenplakode, Augenbecher mit Linsengrube, Ohrbläschen mit endolymphatischem Divertikel, Lungenknospe, S-förmiges Herz, zirkulierender Kreislauf
	15	7-9	33	Linsenbläschen, Nasengrube, Grosshirnbläschen, offene Rathke'sche Tasche, Handplatte, ventrales und dorsales Pankreas, Ureterknospe, Rückbildung der rechten V.umbilicalis
6	16	8-11	37	Frontalisation der Nasengrube und Pigmentierung des Auges beginnen, Linse noch vesikulär, Aurikularhöcker, Fussplatte, Lappenbronchen, ventrales Pankreas verlagert, Ureterknospe verzweigt
	17	11-14	41	Primärer Gaumen, Nasenwülste noch durch Furchen getrennt, Epithelmauer, Choanalmembran, Mittelhandstrahlen, Primäre Nabelschleife im Nabelcoelom
7	18	13-17	44	Gesichtswülste verstreichen, Choanen öffnen sich, Tragus und Antitragus deutlich, Bogengänge gliedern sich ab, Augenlieder und Nasenspitze beginnen, Linse solide, Knie deutlich, Mittelfusstrahlen treten auf, Anlage der Mamille, Genitalhöcker, Müllerscher Gang
	19	17-20	47-48	Hypophysenstiel mit Restlumen, vomeronasales Organ als Grube, Mesoderm sprosst in Kornea ein, Kochlea L-förmig, solide Knospe der Gl. submandibularis, Flexion und Pronation von Hand und Arm, Fingerknospen, noch keine oder eben beginnende Differenzierung im metanephrogenen Blastem
8	20	21-23	50-51	Kochlea mit 1/2 Windung, Kornea mehrschichtig, subkutaner Gefässplexus seitlich an Stirn und Hinterhaupt, Finger getrennt, Zehenknospen, Dorsalflexion des Fusses beginnt, Kloakalmembran degeneriert, Analmembran perforiert, S-förmige Anlagen von Glomerula
	21	22-24	52	Hypophysenstiel in Rückbildung, hinteres Korneaepithel, Kochlea mit 3/4 Windung, Gl.submandibularis verzweigt, deutliche Ausprägung von Nase/Augenlieder/äusserem Ohr, Kopfaufrichtung beginnt, Hände und Füsse nähern sich der Mittellinie, 2. und 3. Generation von Glomerulumanlagen
	22	25-27	54	Hypophysenstiel unterbrochen, Rachendachhypophyse, Kochlea mit ganzer Windung, Membrana iridopupillaris, Augenlieder beginnen Bulbus zu bedecken, Ohrmuschel biegt sich nach lateroventral, subkutaner Gefässplexus nähert sich frontal der Scheitellinie, Zehen getrennt, 4.+ 5. Generation von Glomerulumanlagen
	23	28-29	56-57	Kochlea mit 1 1/2 Windungen, Sphenoidknorpel geschlossen, Unterkiefer sind prominent (keilförmiges Spitzgesicht), Augenlieder noch nicht geschlossen, physiologischer Nabelbruch besteht noch, äusseres Genitale noch indifferent, Schwanzknospe rückgebildet

A.4 Embryologischer Entwicklungsablauf

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30
	Wochen	3 4			4 5		6 7		7 8			8
	Stadien	9 10		11 12	13 14	15 16	17 18	19 20	21 22		23	
Merkmal: Gesamtübersicht												
Abfaltung des Embryos, Amnionhöhle, Descensus cordis												
3 Pharyngealbogen und 29 Somiten												
Armknospe												
Neuralrohr, Neuralleiste												
Augenbläschen, Ohrgrube												
Herzschleife, Septum pirinum												
Laryngotrachealrinne, Lungenknospe												
Septum transversum, Leberwulst												
Vorniere und Urniere												
medialer und lateraler Nasenwulst												
44 Somiten, Handplatte, Beinknospe												
paariges Endhirnbläschen, Brückenbeuge												
Augenbecher, Linsenbläschen, Ohrbläschen												
regelm. Herzkontrakt., Foramen sec., wirksamer Kreislauf												
Leberzellbalken, Pankreas dors. & ven., Teilung der Kloake												
Metanephrogenes Blastem, Ureterknospe												
knorpelige Wirbelsäule												
Arm dreigliedrig, Fussplatte												
Augenbecherspalte geschlossen, Ohrhöckerchen												
Schluss des For. primum, Membrana pleuropericardialis												
Gesichtswülste verschmelzen, knorpelige Schädelbasis												
Fingerknospen, Bein dreigliedrig												
Beginn der Ossifikation												
Grosshirnhemisphären überdecken Zwischenhirn												
Beginn des physiologischen Nabelbruchs												
Sept. aorticopulm. trennt aufst. Aorta und Tr. pulmonalis												
äuss. Genitale indiff., Eierstock & Hoden unterscheidbar												
keilförmiges Spitzgesicht, Beginn des Gaumenschlusses												
Finger und Zehen getrennt												
noch physiologischer Nabelbruch												
Analmembran eröffnet												
Schluss des Foramen interventr., Herzseptierung beendet												
Glomeruli in Nachnieren												
äusseres Genitale noch indifferent												

Abbildung A.1: Gesamtübersicht der Embryonalentwicklung (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30					
Wochen		3	4						7	8		8					
Stadien		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	23
Merkmal: Herz																	
Perikardhöhle im Mesenchymkörper																	
Plexiforme Phase des Endokards																	
Myokard bildet "cardiac jelly"																	
Herzverlagerung aus Kopf- in Halsregion																	
Gerader Herzschlauch																	
Herzschleifenbildung beginnt																	
Trabekulierung																	
Septum interventrikuläre erscheint																	
Sinus venosus																	
Venenklappen (Sinusklappen)																	
erste Herzkontraktionen																	
Pulmonalvenen																	
Atrioventrikulärbündel																	
Herzschleife, erste Herzkontraktionen																	
S-förmiges Herz , zirkulierender Kreislauf																	
Rückbildung der rechten V.umbilicalis																	
Atrioventrikularsepten formen ovalen AV-Kanal																	
Fusion der beiden AV-Septen																	
Beginn der AV-Klappenentstehung																	
Papillarmuskelanlagen																	
Septum- und Foramen primum																	
Foramen sekundum																	
Foramen primum obliteriert																	
Septum sekundum und Foramen ovale																	
Neubildung des Truncus und Septierung der Ausflussbahn																	
Conus- und Truncuswülste																	
Fusion der Septen des Truncus aortico-pulmonale																	
Cono-truncales Septum																	
Semilunarklappen (Taschenklappen)																	
Kontinuität des Cono-truncalen Septums																	
Verschluss Foramen interventrikuläre																	

Abbildung A.2: Embryonalentwicklung des Herzens (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	19	20	21	22	23	28	30
	Wochen	3	4		4	5	6	7	8	8					
	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	23
Merkmal: Intestinaltrakt															
Vorderdarm (Pharynx, Oesophagus, Magen, ob. Duodenum)															
Mittel- und Hinterdarm															
intraembryonales Coelom															
Kloakalmembran															
Bildung der Oropharyngealmembran (Rachenmembran)															
Leberanlage															
Degeneration der Oropharyngealmembran															
Leber- und Gallenblasenbucht															
Aussackung des Dct. choledochus und der Gallengänge															
Aussprossung des dorsalen Pankreas															
Aussprossung des ventralen Pankreas															
Magen															
Milz															
Tr.coeliacus, A.mesenterica sup. und inf.															
Oesophagus															
Analfalten															
Magendrehung															
Caecum															
Gallengangssystem															
Degeneration des Schwanzdarmes und -knospe															
primäre Nabelschleife im Nabelcoelom															
Appendix vermiformis															
Plexus coeliacus bildet sich															
N.vagus wächst in den Magen ein															
Entfaltung des Darmes im Nabelcoelom															
Degeneration der Kloakalmembran															
Kloakalmembran und Analmembran degeneriert															

Abbildung A.3: Embryonalentwicklung des Intestinaltrakts (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3 4						6 7				8				
Merkmal: respiratorisches System	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Septum transversum (zwischen Herz- und Leberanlage)																
Laryngotracheallinie im Vorderdarm																
Lungenanlage im caudalen Teil der Laryngotracheallinie																
unpaare Lungenknospe																
Trachealanlage																
Abgliederung der Laryngotracheallinie																
primäre Glottis																
Anlage des Pleuraraumes (Ductus pericardioperitonealis)																
Hauptbronchien																
Lappenbronchien																
Trennung des Ductus pericardio-peritonealis																
Kehlkopfknorpel																
Trennung der Peritoneal- und Pleurahöhle																
Ausbildung des Diaphragma aus Septum transversum																
	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3 4			4 5			6 7				8				
Merkmal: endokrine Organe	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Anlage der Gl. Thyreoidea (Dct. thyroglossus)																
Thyreoglobulin (kein TSH)																
mittlere Schilddrüsenanlage (Isthmus)																
Anlage der Gl. parathyreoidea (3. und 4. Schlundtasche)																
seitliche Schilddrüsenanlage (Lobus dexter, sinister)																
Einwand. der NNR-zellen (aus Splanchnopleura & Urniere)																
Einwand. der NNM-zellen (aus Sympathicusanlage)																
Adenohypophysenanlage (Rathke'sche Tasche)																
Neurohypophyse am Diencephalon																
Adenohypophyse verliert Verbindung zum Rachendach																

Abbildung A.4: Embryonalentwicklung des respiratorischen Systems und der endokrinen Organe (nach: Hinrichsen 1990, O'Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	19	20	24	28	30			
	Wochen	3	4							7	8		8			
	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Merkmal/Gesichtsschädel																
1., 2. Pharyngealbogen, -furche, -tasche																
3. Pharyngealbogen, -furche, -tasche																
Mandibular- und Hyalbogen (mit Operculum) deutlich																
4. Pharyngealbogen, -furche, -tasche																
Sinus Cervicalis																
Zungenwülste, Tuberculum impar																
Oberkieferwulst deutlich abgrenzbar																
vomero-nasale Plakode																
Nasengrube																
Anlage der Stirn (Ausbildung des Grosshirnbläschens)																
Frontalisation, Medialisation der Augen- und Nasenanlage																
Kontaktzone zw. Oberkieferwulst und med. Nasenwulst																
Gaumenfortsätze wachsen aufeinander zu																
Oberkiefer- & med. Nasenwulst max. ausgeprägt																
Nasenwülste noch getrennt, Epithelmauer, Choanalmem.																
Fusion: prim. Gaumen, med. Nasenwülste, Oberkieferwülste																
Gesichtswülste verstreichen																
Einsenkung der labio-dento-gingivalen Leiste																
Choanalmembran rupturiert																
Nasenspitze																
Anlagen der Kopfspeicheldrüsen																
solide Knospe der Gl.submandibularis																
Speicheldrüsengänge sprossen ins Bindegewebe																
subkutaner Gefäßplexus an Stirn und Hinterhaupt																
Fusion der Gaumenfortsätze zum sekundären Gaumen																

Abbildung A.5: Embryonalentwicklung des Gesichtsschädels (nach: Hinrichsen 1990, O'Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3	4						7	8		8				
	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Merkmal: Ohr																
Ohrplakode (Labyrinthplakode)																
Ohrgrüben senkt sich ab																
Ohrbläschen (Labyrinthbläschen)																
Ohrbläschen abgeschnürt vom Ektoderm																
Ohrbläschen mit endolymphatischen Divertikel																
Dct.cochlearis Aussackung																
Aurikularhöcker																
Utriculus und Sacculus Aussackung																
Tubolymphatischer Rezessus																
6 Aurikularhöcker (Anlage des äusseren Ohres)																
3 Bogengangstaschen																
Stapes																
Aurikularhöcker verschmelzen, Tragus & Antitragus																
Knorpelige Ohrkapsel umgibt häutiges Labyrinth																
Malleus, Incus																
Cochlea L-förmig																
Cochlea mit 1/2 Windung																
Tensor tympani																
Cohlea mit 1 1/2 Windungen																

Abbildung A.6: Embryonalentwicklung des Ohrs (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3	4						7	8		8				
	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Merkmal: Auge																
Sulcus opticus (Bereich des späteren Zwischenhirnes)																
Trennung der Augenanlagen																
Bildung des Augenbläschens																
Retina- und Linsenplakode (Verdichtung des Ektoderm)																
Augenbecher, Retina- und Augenbecherspalte																
Pigmentepithel (äußeres Blatt des Augenbechers)																
Linsenbläschen																
vorderes Kornealepithel																
Ausziehung des Augenbecherstiels																
primärer Glaskörper																
Linse noch vesikulär																
Schluss der Augenbecherspalte																
innere Neuroblastenschicht der Retina																
Linse solide																
Augenlider																
hinteres Kornealepithel, Mesoderm sprosst in Cornea ein																
Nervenfaser der Retina erreichen Gehirn																
Verdichtung des Cornealstromas (Substantia propria)																
Sklera (bindegewebige Kondensation)																
Anlagen der äusseren Augenmuskeln																
Ciliarmuskel																
sekundärer Glaskörper																

Abbildung A.7: Embryonalentwicklung des Auges (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3	4						7			8				
Merkmal: uropoietisches System	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Hinterdarm, Kloakalmembran																
intermediäres Mesoderm, nephrogene Leisten																
Vornierengang gliedert sich vom intermed. Mesoderm ab																
Vornierengang wächst kaudal zum Wolffschen Gang aus																
Mesonephros (Urnieren) aus intermediärem Mesoderm																
Mesonephrosvesikel und -tubuli (Verbdg. zum Wolff.Gang)																
Mesonephrogener Gang erreicht Kloake																
Mesonephrogener Gang eröffnet sich in Kloake																
Ureterknospe wächst dorsal aus Wolffschem Gang aus																
Metanephrogenes Blastem um Ureterknospe																
Renin positive Zellen im Mesonephros																
Nierenbecken, -kelchsystemanlagen aus Ureterknospe																
Mesonephros produziert Urin																
Sammelrohre																
Nieren aufgestiegen in Lumbalgegend																
erste Differenz. im metanephrogenen Blastem (Vesikel)																
Glomerula S-förmig angelegt																
Differenzierung der Glomeruli																

Abbildung A.8: Embryonalentwicklung des uropoietischen Systems (nach: Hinrichsen 1990, O'Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3	4			4	5	6	7	8		8				
Merkmal: Genital- und Reproduktionssystem	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Primordiale Geschlechtsz. (v. Dotters. zum Hinterdarmep.)																
PGZ im Hinterdarm																
PGZ wandern in die Gonadenleiste																
Septum urorectale beginnt zu wachsen																
primärer Urogenitalsinus																
Urethralplatte und -falten																
Dct. paramesonephrici (Müllersche Gänge) erscheinen																
Sinus urogenitalis																
Vesico-urethraler Gang																
Genitalhöcker erscheint, Müllerscher Gang ausgebildet																
Kloakalmembran rupturiert (Harndruck aus Urniere)																
Degeneration der Kloakalmembran																
Strangbildung im Hoden																
Gonaden sexuell differenziert																
Auflockerung der Blastemstruktur im Ovar																
Degeneration der Analmembran (Rest der Kloakalmem.)																

Abbildung A.9: Embryonalentwicklung des Genital- und Reproduktionssystems (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3	4					6	7			8				
	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Merkmal: Skelett und Extremitäten																
1-3 Somiten																
4-12 Somiten																
13-20 Somiten																
21-29 Somiten																
ca. 30 Somiten, kraniale Somitentransformation beginnt																
ca. 36 Somiten																
Gesamtzahl von 42-44 Somiten erreicht																
Armknospe																
Beinknospe																
Armfalten																
Handplatte																
Fussplatte																
Vorknorpelige Schädelbasisblasteme																
Zusammengeschlossene knorpelige Schädelbasis																
Mittelhand- und Fingerstrahlen angedeutet																
Mittelfusstrahlen angedeutet, Knie deutlich																
Flexion und Pronatio+A278n von Hand und Arm																
Fingerknospen																
interdigitale Nekrosezonen																
Finger getrennt																
Zehenknospen, Dorsalflexion des Fusses																
Zehen getrennt																

Abbildung A.10: Embryonalentwicklung des Skeletts und der Extremitäten (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

	mm	2	3	4	5	7	11	15	20	24	28	30				
	Wochen	3	4		4	5		6	7			8				
	Stadien	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Merkmal: Zentralnervensystem																
Neuralplatte (Carnegie-St.7)																
Neurulation beginnt (Carnegie-St.8)																
Neuralrinne und -wülste (Carnegie-St.8)																
Mesencephalon mit ventral gerichteter Flexur																
Schluss des Neuralrohres beginnt																
rostraler Neuroporus geschlossen																
kaudaler Neuroporus geschlossen																
Neuralrohr geschlossen																
Pros-, Mes- und Rhombencephalon																
pontine Flexur																
cerebelläre Platte																
mediale Anlage des Corpus Striatum																
Hemisphärenbläschen aus dem Prosencephalon																
Hippocampus Anlage (limbischer Teil)																
laterale Anlage des Corpus Striatum																
Epiphysenanlage am Diencephalon																
Neurohypophyse am Diencephalon																
Hirnnerven gebildet																
Plexus chorioideus im 4. Ventrikel																
Fissura chorioidea (Einstülpung des Pl.chorioideus)																
Kleinhirnplatte am Rande des 4. Ventrikels																
Bulbus olfactorius																
Insula																
Plexus chorioideus im Seitenventrikel																
Anlage der Hirnrinde (Wand des Grosshirnbläschens)																
Capsula interna und externa																
Clastrum																
Anlage der Kleinhirnrinde als Zellverdichtung																

Abbildung A.11: Embryonalentwicklung des Zentralnervensystems (nach: Hinrichsen 1990, O’Rahilly 1992).

A.5 Entwicklungsablauf der Lippen- und Gaumenspalten

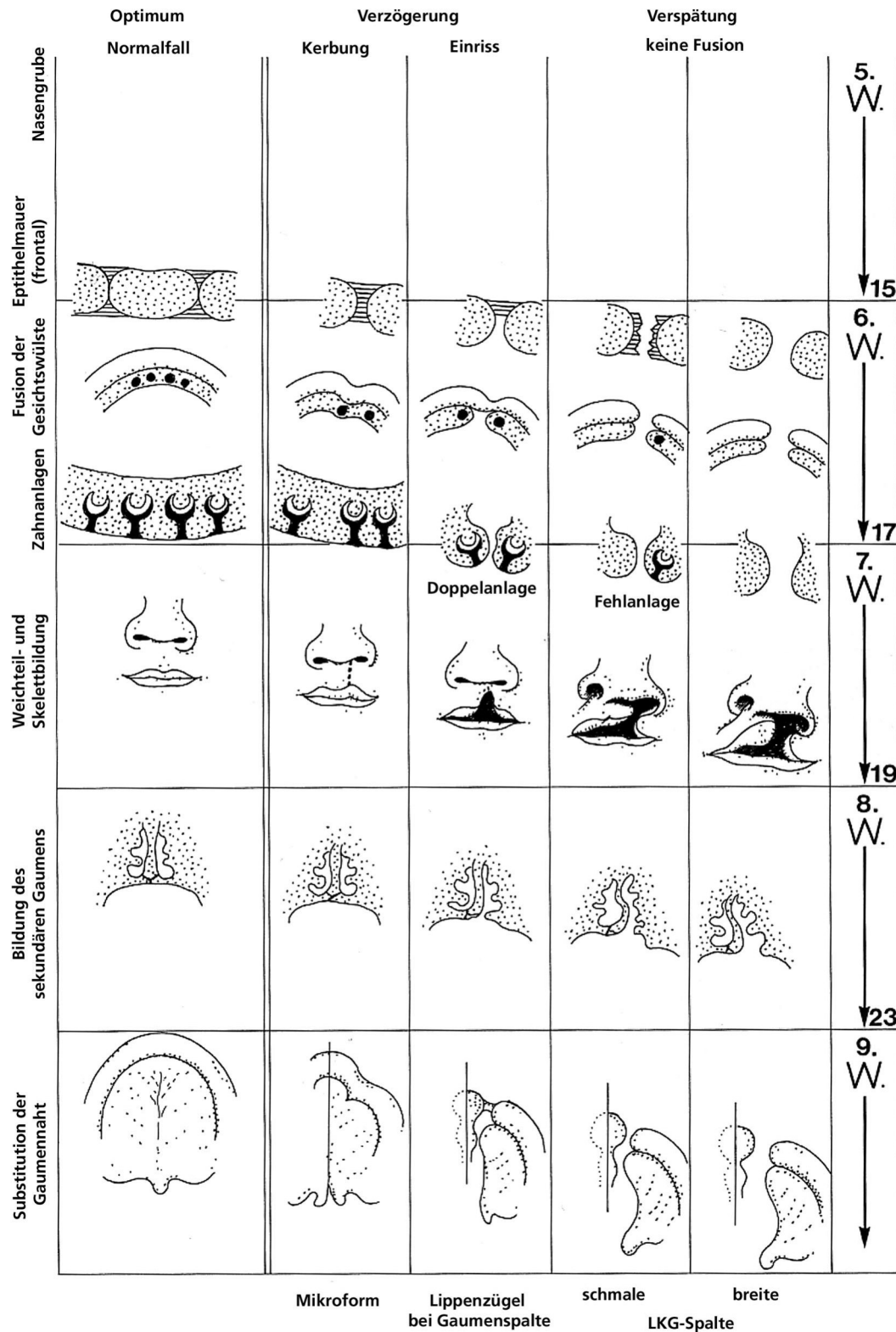


Abbildung A.12: Schematische Darstellung des Entwicklungsablaufs von Lippen- und Gaumenspalten [Pfeifer 1968 in Hinrichsen 1990].

A.6 Einzelbefunde nach Organsystemen

Die festgestellten Begleitmissbildungen sind nach betroffenen Organsystemen aufgelistet. Missbildungen, die im Rahmen eines bekannten Missbildungssyndromes auftreten, werden abgegrenzt von solchen, die von unbekannter Genese sind.

Die 6 bekannten Missbildungssyndrome sind am Ende der Tabelle aufgeführt. Es gibt keine Mehrfachnennungen des gleichen Patienten innerhalb eines Organsystems.

Tabelle A.4: Diagnosen der Begleitmissbildungen nach Organsystemen in absoluten Ziffern

Organsystem: Anzahl betroffener Patienten Missbildungsdiagnose	Missbildung bei	
	unbekannter Genese	Syndrom
Extremitäten: 16	14	2
Klumpfuss	3	2
Fussdeformität (ausser Klumpfuss)	7	
Spalthand+Klumpfüsse	1	
knöcherne Polydaktylie (Hand oder Fuss)	2	
cardiomelisches Syndrom	1	
Herz-Kreislaufsystem: 15	10	5
ASD	1	2
VSD	1	1
ASD+Ductus arteriosus Botalli persistens (+/- VSD)	3	1
VSD+weitere Defekte	3	
bicuspidale Aortenklappe	1	
AV-Kanal		1
sonstige	1	
Zentralnervensystem: 13	12	1
Corpus callosum pathologisch	3	1
Hirnstammläsionen	3	
Hirnatrophie	3	
Dandy-Walker Krankheit	1	
sonstige	2	
Gesichtsschädel: 11	9	2
Mikrozephalie	1	2
Hypertelorismus	2	
Gehörgangsatresie, -stenose	2	
Kraniotabes	1	
Augenfehlbildungen	3	
Uropoietisches System: 8	6	2
Nierenhypoplasie, -dysplasie	2	1
Doppelnieren	2	
Ureterstenose	2	
Dystopie der Niere		1

Tabelle A.4: Diagnosen der Begleitmissbildungen nach Organsystemen in absoluten Ziffern

Organsystem: Anzahl betroffener Patienten Missbildungsdiagnose	Missbildung bei	
	unbekannter Genese	Syndrom
Skelettsystem: 5	5	0
Hyperlordose	1	
Trichterbrust	1	
Rippenanomalien	1	
sonstige	2	
Genitalsystem: 4	2	2
äusseres Genitale hypo-, dysplastisch	2	
degenerative Keimdrüsen		1
intersexuelles Genitale		1
endokrines System: 3	3	0
Hypophysenstörung	2	
Diabetes insipidus zentralis	1	
Magen-Darm System: 2	2	0
anorektale Atresie	1	
Analfistel	1	
respiratorisches System: 0		
Organe des Abdomens: 0		
Missbildungen aller Art: 77	63	14

Missbildungssyndrome: 6	Anzahl Patienten	
Deletion 10p	1	
Trisomie 21	1	
Deletion 3q in Mosaikform	1	
Shprintzen-Syndrom (velo-cardio-faciales Syndrom)	1	
Alkohol-Embryopathie	1	
pränatale Toxoplasmose	1	

A.7 Häufigkeit von Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten

Tabelle A.5: Häufigkeit von Begleitmissbildungen bei Lippen- und Gaumenspalten.

Autor	Anzahl untersuchte Fälle absolut	Anzahl Fälle mit Begleitmissbildungen	
		absolut	prozentual
Leth Jensen et al. 1988			4.30
Jensen et al. 1988	876	40	4.50
Meumann u. Siemer 1972	795	47	5.91
Fraser et al. 1961	456	32	7.00
Koberg 1971	3213	288	7.10
Knocks u. Braitwaite 1962			7.50
Bethmann u. Nitsche 1972	5708	511	8.95
Fogh-Andersen 1942	625		10.00
Richibieth 1910	1180	122	10.34
Kadasi 1980	1112	118	10.61
Neumann 1987	1501	161	10.73
Abyholm 1978	1555	178	11.50
Neumann 1993	1054	132	12.50
Tolarova 1987	3660	494	13.50
Smith 1964	50		14.00
Greene et al. 1964			15.00
Kalden 1968	722		15.10
Rintala et al. 1967	1088	169	15.50
Schweckendiek 1972	1119	197	17.61
Cornel 1992	168		19.00
Spry u. Nugent 1974	192	40	20.83
Milerad 1997	616	127	21.00
Lilius 1992	1568	345	21.80
Ingalls et al. 1964			22.00
Bixler D 1981			22.00
Farkas et al. 1970	1000	253	25.30
Henriksson 1971	243	58	25.90
FitzPatrick 1994	286	139	26.00
Emanuel 1973	378	103	27.70
Pannbacker 1968	100	31	31.00
Calzolari 1988	200	65	33.00
Stoll 1991	207		36.00
Wallenreiter 1978	147	53	36.05
Gerke 1958	503	199	39.56
Rollnick and Pruzansky 1981	2512		44.00
Shprintzen et al. 1985	1000	634	63.40
Vorliegende Arbeit 2000	294	46	15.80

A.8 Teratogene Substanzen

Muster von Mehrfachmissbildungen durch teratogene Substanzen [Moore 1998].

A.8.1 Medikamente

Alkohol	Alkoholembryopathie: intrauterine und postnatale Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, statomotorische und geistige Retardierung, kraniofaziale Dysmorphie (breiter Nasenrücken, kurze Lidspalten, verstrichenes hohes Philtrum, schmales Lippenrot), gehäuft: angeborene Herzfehler, Genitalanomalien, Fehlbildungen an Skelett und inneren Organen
Androgene, Progesterone	Maskulinisierung weiblicher Feten: Labiänsynechien, Klitorishypertrophie
Aminopterin	Intrauterine Wachstumsretardierung, Skelettmissbildungen (Schädel, Extremitäten, Wirbelsäule), Missbildungen des Zentralnervensystems (Hydrozepalus, Anenzephalus) (vgl. mit Methotrexat)
Busulfan	Wachstumshemmung, Skelettmissbildungen, Katarakt, Gaumenspalte, Hypoplasie verschiedener Organe
Diäthylstilboestrol	Uterus- und Vaginalmissbildungen, Zervixerosionen und -furchen
Isotretinon	Kraniofaziale Dysmorphien, Neuralrohrdefekte (z.B. Spina bifida partialis cystica), kardiovaskuläre Missbildungen
Kokain	Intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Hirninfarkte, Urogenitalmissbildungen, neurologische Verhaltensauffälligkeiten
Lithium	Verschiedene Missbildungen, meist mit Beteiligung von Herz und grossen Gefässen
Methotrexat	Multiple Missbildungen, insbesondere des Skeletts (Gesichtsschädel, Gehirnschädel, Extremitäten, Wirbelsäule) (vgl. mit Aminopterin)
Phenytoin	Intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, geistige Retardierung, gefurchte Suturen, Epikanthus, Ptosis, breiter Nasenrücken, Hypoplasie der Nägel und Fingerendphalangen (gemeinsam mit Valproinsäure für die Antiepileptika-Embryopathie verantwortlich)
Tetrazykline	Zahnverfärbungen, Schmelzhypoplasien
Thalidomid	Extremitätenfehlentwicklungen (Dysmelien), Gesichtsanomalien, systemische Missbildungen (Niere, Herz)
Trimethadione	Entwicklungsretardierung, Augenbrauen V-stehend, tiefsitzende Ohren, Herz- und Skelettmissbildungen
Valproinsäure	Kraniofaziale Missbildungen, Neuralrohrdefekte (Meningomyelozele), Hydrozepalus, Lippen- und Gaumenspalten, Herz- und

Skelettmissbildungen (gemeinsam mit Phenytoin für die Antiepileptika-Embryopathie verantwortlich)

Warfarin Nasenhypoplasie, gepunktete Epiphysen im Röntgenbild, hypoplastische Phalangen, Augendefekte, geistige Retardierung

A.8.2 Chemikalien

Methylquecksilber Zerebrale Atrophie, Spastizität, Krampfneigung, geistige Retardierung

polychlorierte Biphenyle Intrauterine Entwicklungsretardierung, Hautpigmentierungsstörungen

A.8.3 Infekte

Cytomegalievirus Mikrozephalie, Chorioretinitis, sensorische Defekte (Innenohrschwerhörigkeit), psychomotorische und/oder geistige Entwicklungsretardierung, Hepatosplenomegalie, Hydrozephalus, Zerebralparese, periventrikuläre Verkalkungsherde

Herpes Simplex Virus Hautbläschen und -narben, Chorioretinitis, Hepatomegalie, Thrombozytopenie, Petechien, hämolytische Anämie, Hydranenzephalie

HIV intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, prominente Stirn, flacher Nasenrücken, Hypertelorismus, triangulares Philtrum, nach lateral ansteigende Lidachsen

Humaner Parvovirus B19 Augendefekte, degenerative Veränderungen im fetalen Gewebe

Rubella Virus Intrauterine und postnatale Wachstumsretardierung, Missbildung von Herz und grossen Gefässen, Mikrozephalie, Innenohrschwerhörigkeit, Katarakt, Mikrophtalmus, Glaukom, Pseudoretinitis pigmentosa, geistige Retardierung, hämorrhagische Diathese, Hepatosplenomegalie, Osteopathien

Toxoplasma gondii Mikrozephalie, geistige Retardierung, Mikrophtalmie, Hydrozephalus, Chorioretinitis, cerebrale Kalzifikationen, Hörverluste, neurologische Störungen

Treponema pallidum Hydrozephalus, kongenitale Taubheit, geistige Retardierung, Zahn- und Knochendefekte

Venezuela Pferdeenzephal. V. Mikrozephalie, Zerebrale Agenesie, Nekrosen im Zentralnervensystem, Hydrozephalus

Varizellen Virus Kutane Narben, neurologische Störungen (Extremitätenparesen, Hydrozephalus, Krampfneigung, etc.) Katarakt, Mikrophtalmie, Horner-Symptomkomplex, Opikusatrophie, Nystagmus, Chorioretinitis, Mikrozephalie, geistige Retardierung, Skelettmissbildungen (z.B. Hypoplasie der Extremitäten, Finger, Zehen), Urogenitalmissbildungen

A.8.4 hochdosierte ionisierende Strahlung

Mikrozephalie, geistige Retardierung, Skelettmissbildungen,
Wachstumsretardierungen, Katarakt

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. Klaus Honigmann, Oberarzt an der Klinik für Wiederherstellende Chirurgie des Kantonsspitals Basel, danke ich für die Stellung des interessanten und vielfältigen Themas. Besonders geschätzt habe ich das Vertrauen, das er mir entgegenbrachte und die ergebnisorientierte Zusammenarbeit. Herrn Prof. Dr. Dr. Nicolas Hardt danke ich ganz herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Frau Rosetta Terlizzi und Frau Gertrud Vetere vom Sekretariat der Wiederherstellungschirurgie sowie Frau Eliane Eberhard, Krankenschwester des kieferchirurgischen Ambulatoriums, danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Beschaffung der zahlreichen Patientenunterlagen.

Mein Dank gilt auch Stephan Würmlin, der mir bei der graphischen Darstellung der Arbeit mit viel Fachkenntnis und Geduld hilfreich zur Seite stand.

Schliesslich danke ich meinen Eltern und meinem Bruder für die grosse Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit.

Curriculum vitae

Angaben zur Person

Name	Müller
Vornamen	Andreas Albert
Eltern	Rudolf und Doris Müller-Tschan
Geburtsdatum, Geburtsort	2. Mai 1975, Basel
Heimatort	Basel BS, Oftringen AG
Zivilstand	ledig

Ausbildung

Studium

Oktober 2000	United States Medical Licensing Examination Clinical Science
Oktober 1999 - November 2000	6. Studienjahr, Staatsexamen 2. und 3. Teil Staatsexamen
Mai 1999 - Oktober 1999	Dissertation
Juli 1998 - April 1999 <i>Stadtspital Triemli, Zürich</i> <i>Pretoria Academic Hospital, RSA</i> <i>Kalafong, Pretoria, RSA</i> <i>Kantonsspital Bruderholz</i> <i>Universitätsspital Basel</i>	5. Studienjahr, Praktika Innere Medizin, Prof. Oelz Obstetrics and Gynaecology, Prof. Lindeque Otorhinolaryngology, Prof. Swart General Surgery, Prof. Mokoena Pädiatrie, Prof. Lütischg Kinderchirurgie, Prof. von Schweinitz Pathologie, Prof. Mihatsch
Oktober 1997 - Juni 1998 <i>Hôpital Pitié-Salpêtrière</i>	4. Studienjahr Université Pierre et Marie Curie, Paris Anaesthesie et réanimation chirurgicale, Prof. Rouby Chirurgie maxillo-faciale, Prof. Guilbert Neurologie, Prof. Brunet
Oktober 1994 - Juli 1997	1. - 3. Studienjahr Medizinische Fakultät der Universität Basel 1. und 2. Propädeutikum, 1. Teil Staatsexamen
Schule	
Juni 1991 - Juni 1994	Mathematisch-Naturwissenschaftl. Gymnasium, Basel
April 1987 - Juni 1991	Progymnasium, Allschwil

